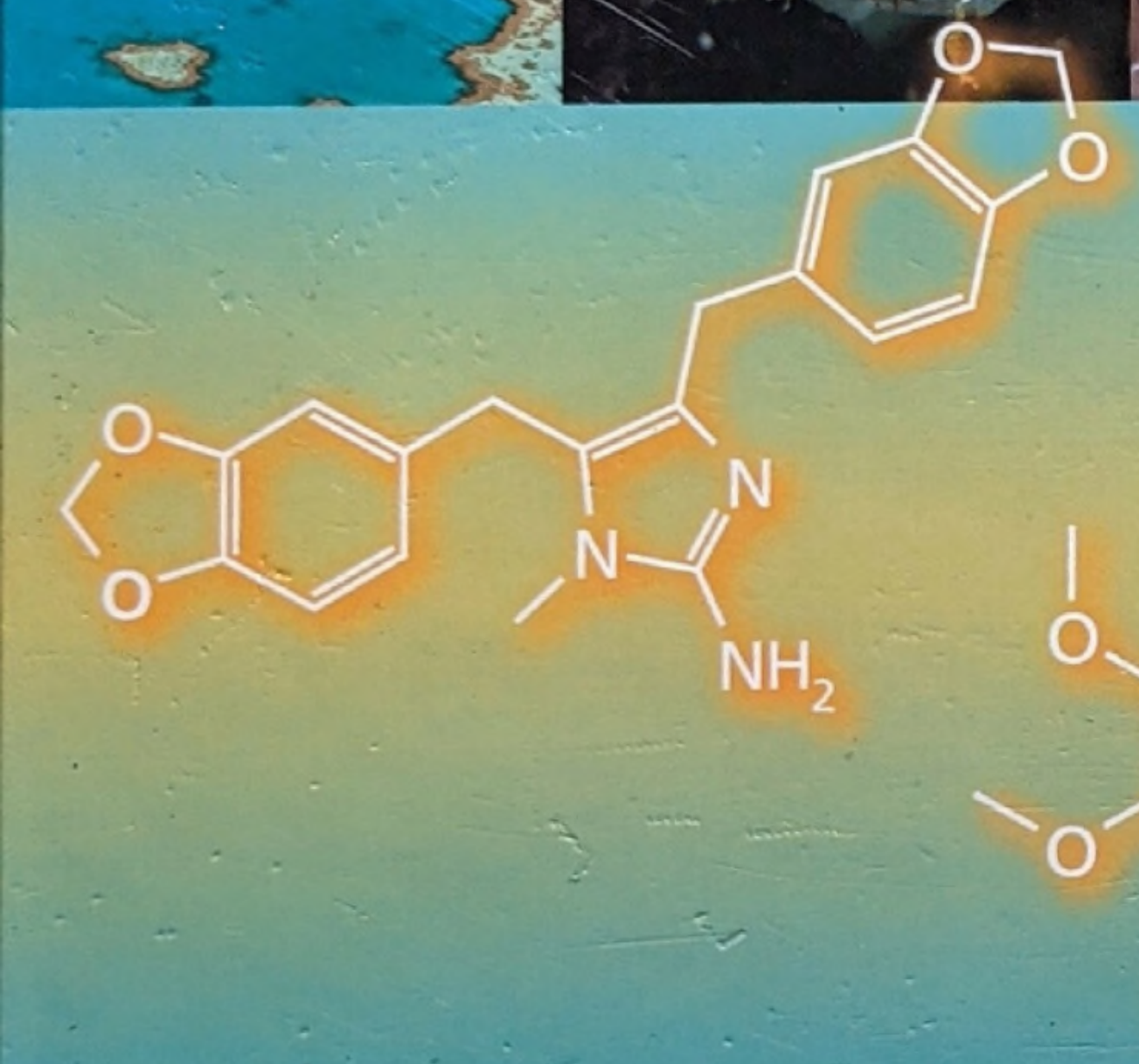
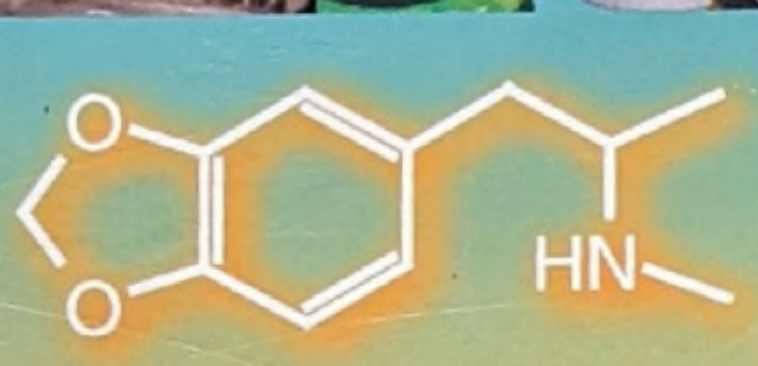
Daniel Trachsel • David Lehmann • Christoph Enzensperger

Phenethylamine

Von der Struktur zur Funktion





Mit einem Vorwort von David E. Nichols

nachtschatten science

Phenethylamine

Von der Struktur zur Funktion

Daniel Trachsel • David Lehmann • Christoph Enzensperger

Nachtschatten Science - Die Edition für exakte Wissenschaft
Nachtschatten Verlag · Solothurn

Impressum

Verlegt durch:

Nachtschatten Verlag AG
Edition Nachtschatten Science
Kronengasse 11
CH-4502 Solothurn
info@nachtschatten-science.ch
www.nachtschatten-science.ch

Erste Auflage
© 2013 by Nachtschatten Verlag, Solothurn
© 2013 by Daniel Trachsel, David Lehmann, Christoph Enzensperger

Editor, Layout und Satz: Daniel Trachsel
Lektorat: Nina Seiler, Yves Wüthrich
Umschlaggestaltung: Nina Seiler
Druck: Druck und Verlag Steinmeier, Deiningen
Printed in Germany
ISBN 978-3-03788-700-4

Weitere Exemplare dieses Buches können auf der Verlags-Website bestellt werden.

Einbandbilder: Korallenriffe (hier das *Great Barrier Reef*) sind Lebensraum für eine unermessliche Vielfalt an Lebewesen: Der Meeresschwamm *Leucetta microraphis* (© 2010 Moorea Biocode) aus Französisch-Polynesien beherbergt den Phenethylamin-Naturstoff Leucettamin A (Formel links). Der synthetische Wirkstoff MDMA mit seinen völlig anderen Eigenschaften kann als Substruktur betrachtet werden (Formel rechts). MDMA ist in seiner Reinform farblos kristallin, Hauptinhaltsstoff von Ecstasy-Tabletten und wird klinisch erprobt. Bromotomscalin (Formel unten) ist eine aus zahlreichen medizinalchemischen Abwandlungen hervorgehende Substanz, die strukturell betrachtet dem psychedelisch wirkenden Naturstoff Mescalin entspringt.

Alle Rechte der Verbreitung durch Funk, Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art, elektronische Medien und auszugsweiser Nachdruck sind vorbehalten.
Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen, Gebrauchsnamen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benützt werden dürfen.
Wenn nicht anders vermerkt, stammt das Bildmaterial aus dem Archiv der Autoren. Sollte eine Quellenangabe unzureichend sein, bitten wir um Kontaktaufnahme mit dem Verlag.
Dieses Buch wurde sorgfältig produziert. Trotzdem können weder die Autoren, noch der Verlag garantieren, dass die gegebenen Informationen frei von Fehlern sind. Der Leser sollte bedenken, dass Meinungen, Abbildungen, Prozeduren und andere Einzelheiten unabsichtlich fehlerhaft sein können.

Die treibende Kraft zur Vollendung dieses Werkes lag in den unschätzbar wertvollen Arbeiten von *Alexander Shulgin*.

Vorwort von David E. Nichols

Als mich Daniel Trachsel darum bat, ein paar einführende Worte zu einem neuen Buch über Phenethylamine zu schreiben, sagte ich gerne zu und dachte, dass dies eine spannende Aufgabe werden und vermutlich keine Schwierigkeit darstellen würde. Als mir dann das Rohmanuskript zur Begutachtung vorlag, war ich völlig überrascht. Ich schrieb augenblicklich zurück und fragte: „Wie *lange* habt ihr für dieses Werk gebraucht?“ Ich fragte deshalb, weil das Buch nahezu 1000 Seiten lang ist, mehr als 2300 Verbindungen beschreibt und durch mehr als 2400 Literaturreferenzen gestützt wird!

Der Buchtitel ist trügerisch einfach und verweist auf den Inhalt, der beschreibt, wie die einzelnen Strukturelemente der Phenethylamine zu ihrer pharmakologischen Wirkung führen. Aber es handelt sich dabei nicht um ein gewöhnliches Buch. In der Tat kann ich mich nicht erinnern, je zuvor ein derart umfassendes Werk gesehen zu haben, das alle Varianten der Phenethylamine zusammen mit ihrem breiten Spektrum an biologischen Wirkungen beschreibt. Es gibt zehn Hauptkapitel, jedes unterteilt in verschiedene Unterkapitel.

Jedes Kapitel setzt den Fokus auf ein bestimmtes Substitutionsmuster am Phenethylamin-Grundkörper. Die Kapitel enthalten nicht nur Struktur-Wirkungsbeziehungen, sondern auch oft Diskussionen zu historischen Aspekten: Wann wurde welche Verbindung von wem in welchem Kontext entwickelt, und was ist aus der Verbindung schließlich geworden, wenn sie für eine therapeutische Anwendung bestimmt war? Eine Vielzahl interessanter Reklamen alter Pharma-Konzerne ergänzt die wissenschaftlichen Ausführungen und zeigt dadurch den gesellschaftlichen Stellenwert dieser Verbindungen.

In welchem Ausmaß die Autoren Literaturrecherche betrieben haben, um Informationen zu älteren Verbindungen aufzuspüren, ist bemerkenswert. Es muss enorm aufwendig gewesen sein, die vielen alten Literaturreferenzen und historischen Annoncen von Pharmafirmen zusammenzutragen. Um typische Beispiele zu nennen, fokussiert sich Kapitel 3 auf Phenethylamine ohne Substituenten am Aromaten, aber mit verschiedensten Substituenten in der Seitenkette oder am Stickstoff. Ein anderes Kapitel beschäftigt sich mit „Phenethylaminen“, bei denen der Phenylring durch eine Fülle von heteroaromatischen Ringsystemen ersetzt ist. Es gibt Kapitel, die Phenethylamine mit jeweils mono-, di-, tri-, tetra- und pentasubstituierten Ringsystemen abhandeln. Für den Fall, dass dieselbe Verbindung in mehr als einem Kapitel diskutiert wird, werden entsprechende Querverweise angegeben. Ein visuelles Inhaltsverzeichnis am Anfang eines jeden Kapitels zeigt die diskutierten Strukturen innerhalb eines Kapitels und erleichtert es dem Medizinalchemiker, schnell die Strukturen zu finden, die ihn interessieren. Alle gezeigten Strukturen sind mit pharmakologischen Daten versehen. Die Daten der älteren Verbindungen stammen oft aus Tierversuchen oder gar Versuchen am Menschen und sind repräsentativ für die vor Jahrzehnten angewendeten pharmakologischen Techniken. Dort, wo hingegen neuere Verbindungen besprochen werden, beziehen sich die pharmakologischen Daten auf moderne Techniken. Darüber hinaus sind in viele Kapitel sogenannte Exkurse eingebunden. Diese Exkurse sind umfassende historische Steckbriefe, welche die Ausführungen in einen breiteren Kontext stellen. Beispielsweise enthält Kapi-

tel 1 einen Exkurs über Naturstoffe, die ein Phenethylamin-Grundgerüst tragen, und die Phenethylamin-Biosynthese über den Shikimisäure-Weg wird darin ebenso präsentiert wie eine Diskussion über essenzielle Aminosäuren und Neurotransmitter. Andere Exkurse, um nur einige zu nennen, decken Gebiete wie Antidepressiva, Monoamin-Transporter und Anorektika gegen Übergewicht ab. Die Exkurse sind durchwegs sehr interessant und liefern historische Details, die einem Wissenschaftler von heute nicht mehr geläufig sind. Der Exkurs über Anorektika zeigt zum Beispiel, wie diätversessen die westliche Gesellschaft ist und wie Phenethylamine verschiedenster Art kurzerhand auf den Markt gebracht wurden, letztlich aber wegen mangelnder Wirksamkeit bei der Gewichtsreduktion scheiterten. Das immense Suchtpotenzial derartiger Verbindungen wird beschrieben; ebenso gibt es aber auch eine schöne Diskussion über die Phänomene, die beim Gebrauch der Fen/Phen-Kombination auftreten und die letztlich zu der Erkenntnis führten, dass 5-HT_{2B}-Agonisten pulmonale Hypertonie und Herzklappenfehler verursachen können.

Andere Kapitel enthalten ringsubstituierte halluzinogene (psychedelische) Verbindungen, beginnend mit der Isolation und Strukturaufklärung von Mescalin, dem natürlich vorkommenden Prototypen dieser Verbindungsklasse. Mit diesen Verbindungen bin ich besonders vertraut, und dieses Buch präsentiert eine der umfassendsten Abhandlungen zu halluzinogenen Phenethylaminen, die ich je zu Gesicht bekommen habe.

Dieses Buch ist eine wertvolle Bereicherung für das Bücherregal eines jeden Medizinalchemikers, der sich für Phenethylamine und, noch allgemeiner, für zentralaktive Verbindungen interessiert. Das einzig Negative, was ich zu diesem Buch anmerken muss, ist, dass es nur auf Deutsch veröffentlicht wird. Ich glaube, dass es unter den englischsprachigen Medizinalchemikern und Pharmakologen eine große Leserschaft finden würde, und es bleibt zu wünschen, dass die Nachfrage für dieses Buch so groß wird, dass bald eine englische Übersetzung erscheinen kann.

David E. Nichols, PhD
26. Oktober 2012
Chapel Hill, NC*

*Übersetzung des Vorworts von *David E. Nichols* durch die Autoren.

Vorwort der Autoren

Phenethylamine – hinter diesem Wort verbirgt sich eine Großfamilie von multifunktionellen chemischen Verbindungen, die in unserem Alltag omnipräsent sind. Eine privilegierte und viel untersuchte Struktur, angefangen mit Vertretern, die in unserem Körper – und dort nicht selten im Gehirn – wirken und interagieren. In der Peripherie steuert Epinephrin (Adrenalin) unser Fluchtverhalten, und seit die menschliche Psyche ein ausgeklügeltes Kommunikationssystem bildet, begleiten uns auch wichtige Neurotransmitter mit Phenethylamin-Struktur wie Dopamin und Norepinephrin. In Pflanzen finden wir Naturstoffe wie Cathinon, Mescalin und Ephedrin, die von Menschen seit Jahrtausenden zu unterschiedlichsten Zwecken benutzt werden.

Durch diese Verbreitung in der Natur und die Ähnlichkeit mit unseren Botenstoffen bieten sie ausgesprochen wertvolle Template zur Entwicklung von Medikamenten. Seit ungefähr einem Jahrhundert inspirieren sie Wissenschaftler dazu, aus unterschiedlichen Motiven mit den jeweils verfügbaren technischen Möglichkeiten synthetische Analoge herzustellen. Methamphetamin, eines der ersten von Menschenhand geschaffenen Phenethylamin-Derivate, wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt und Jahrzehnte später als Medikament vertrieben. Andere wichtige Vertreter folgten und beeinflussten in bahnbrechender Weise unsere Kultur. Im Laufe eines Jahrhunderts schufen Wissenschaftler Analgetika, Psychedelika, Antidepressiva, Anorektika, Antipsychotika und Stimulanzien mit dem Grundkörper des Phenethylamins – Arzneistoffe, die gebraucht und später nicht selten missbraucht wurden. Ein Zyklus, der sich bei prominenten Vertretern wie MDMA (Ecstasy) und anorektischen Medikamenten (Phentermin) wiederholte und sich bis heute fortsetzt. Diesem Einfluss, nicht nur dem der Psychedelika auf die Musik- und Kunstszene, muss große Bedeutung zugemessen werden – der gesellschaftliche Impact der Phenethylamine reicht von (vorübergehend) glücklich, schnell und schlank machenden Pillen bis hin zum Aufputschmittel während Kriegen. Durch ihr bewusstseinsveränderndes Potenzial dienen sie nicht nur als „Rauschmittel", sondern auch als Werkzeuge in der Forschung (z.B. DOI, DOM), um neuronale Prozesse und Interaktionen zu untersuchen – in der Hoffnung, dem Rätsel der menschlichen Psyche einen Schritt näher zu kommen.

Mit rund 2300 Phenethylamin-Derivaten wurde in diesem Buch der allergrößte Teil der heute bekannten Verbindungen porträtiert; da aber stetig neue Derivate aus Forschung und Entwicklung dazukommen und dieser Prozess – wenn auch entschleunigt – noch lange nicht abgeschlossen sein wird, bleibt es eine umfassende Momentaufnahme. Dieses Buch hat es sich zur Aufgabe gemacht, die tiefen Zusammenhänge und die Verwandtschaft der einzelnen Vertreter zu klassifizieren und zu präsentieren.

In der Welt des Internets mit seinen Foren und Blogs findet sich nebst den wissenschaftlichen Ungereimtheiten der Schwarmintelligenz auch Schwarmselektion – zwangsläufig wird einiges überbewertet, anderes vernachlässigt. Quantität und Qualität bleiben ohne überprüfbare Kriterien. Was nützt Wissen, wenn es nicht in einen Kontext eingeordnet wird? In einer Gesellschaft, in der immer schneller Wissen geschaffen wird, reicht es nicht, eine

gewaltige Datenmenge nur zu ordnen und zu gliedern, sondern man muss ihre Elemente verknüpfen und untereinander in Beziehung bringen. Das Werk *Phenethylamine – Von der Struktur zur Funktion* bündelt fragmentarisches Wissen, analysiert und schlussfolgert – denn die Expertise erfolgt auf der Basis von über zweitausend Original-Publikationen der Primärliteratur.

Der Aufbau des Buches leitet sich aus der chemischen Struktur der Phenethylamine ab. Von einfach zu komplex folgen die Kapitel dem ansteigenden Substitutionsgrad des Aryl-Teils. Zum roten Faden gesellen sich abzweigende Querverweise und bilden ein farbiges Netz aus Information. Zusammenhänge – häufig wichtiger als die Eckdaten selber – werden hervorgehoben. Spezifische Auskünfte aus verschiedenen Teilen des Buches werden in Exkursen zusammengetragen. Sie behandeln prägnante kulturhistorische Aspekte, medizinalchemische Fallstudien oder nähern sich dem Gebiet aus molekularbiologischer Sicht.

Man könnte argumentieren, der Blick von der Target-Seite her sei viel aussagekräftiger als eine strukturelle Betrachtung hin zu den jeweiligen beobachteten *In-vitro-* und *In-vivo-*Effekten. Die Gründe für das umgekehrte Konzept – von der Struktur zur Funktion – sind zunächst historisch bedingt: Bevor man damit begonnen hatte, zu verstehen und zu untersuchen, was auf biochemischer Ebene ablaufen kann, standen vor allem *In-vivo*-Experimente im Vordergrund. So wurden in den ersten Jahrzehnten der Pharmaforschung oftmals die Wirkungen neuer Substanzen direkt im Tier erforscht – ohne jegliche Möglichkeiten zu *In-vitro*-Vorabklärungen der potentiell beeinflussten Targets. Es ist unmöglich, die vielen früh beobachteten und beschriebenen Effekte von *In-vivo*-Tierversuchen einem Target zuzuordnen. Man kann – aus heutiger Sicht – bestenfalls über beteiligte Targets spekulieren. Ferner dürften die beobachteten *In-vivo*-Effekte das Resultat der Wechselwirkung mit meist mehreren Targets darstellen, und dies möglicherweise noch an verschiedenen Stellen im System. Würde man nun das Buch in Kapitel gemäß den bis heute gefundenen, von Phenethylaminen betroffenen Targets einteilen, dann würden sehr viele untersuchte Substanzen wegfallen, da zwar *In-vivo*-Daten existieren, jedoch die in Wechselwirkung stehenden Targets nie bestimmt wurden. Zahlreiche Derivate wurden zudem lediglich chemisch beschrieben. Hier handelt es sich um eine viel weiter gefasste Anschauung, die inspiriert und zu Diskussionen und Spekulationen anregt.

Ebenso wie das Buch die Frage nicht klären *kann*, warum der Mensch seine (territorialen) Grenzen überschreitet, um seinen Horizont zu erweitern, *will* es die Frage, warum sich der *Homo sapiens* seit Beginn der Geschichtsschreibung vom „Baum der Erkenntnis" angezogen fühlt, um veränderte Bewusstseinszustände zu erleben, nicht beantworten. Das Buch präsentiert Grundlagen und zeigt auf, welche chemischen Erfordernisse ein Molekül erfüllen muss, um verschiedene Bereiche des Nervensystems zu beeinflussen. Es liefert keine Erfahrungsberichte zur psychoaktiven Wirkung oder etwa detaillierte Synthesevorschriften, sondern Struktur-Aktivitätsbeziehungen: den Zusammenhang zwischen Molekülmodifikationen und Wirkungen an Targets, im Tier und teilweise sogar im Menschen. Denn nur der Mensch kann durch seine Kommunikationsfähigkeit die Abweichungen der physischen und psychischen Empfindung auch vermitteln. Mit Antworten auf Fragen nach dem Geschehen auf molekularbiologischer Ebene wird der Fokus auch auf die interdisziplinären Gebiete und Konzepte der Medizinalchemie und Psychopharmakologie gerichtet.

Die gesammelten Daten machen dieses Werk für Chemiker und Biologen, Mediziner und Psychiater gleichermaßen faszinierend, da die jeweiligen Untersuchungsmethoden auch die Epochen der Wissenschaftsgeschichte reflektieren und Ausdruck der jeweiligen Weltbilder und Wertvorstellungen sind. Die zahlreichen alten Werbebilder lockern geschichtliche Abhandlungen auf und bieten (kultur)historisch Interessierten eindrückliche Zeitdokumente. Damit kann dieses Buch auch eine Basis für Diskussionen zum Thema Arzneien versus Rauschmittel und zur potenziellen Missbrauchsproblematik liefern, denn der Trend in der Gesellschaft ist ambivalent: Auf der einen Seite erreichen (noch) nicht kontrollierte Laborchemikalien auf missbräuchliche Weise ein interessiertes Publikum, andererseits werden altbekannte legale Substanzen wie Ritalin nach wie vor gebraucht, aber auch missbraucht. Diese Verknüpfungen können auch für Forensiker, Behörden und politische Entscheidungsträger in der (Gesundheits)politik äußerst hilfreich sein. Die dynamischen Prozesse einer modernen Gesellschaft benötigen für komplexe Problemstellungen zum Thema Abhängigkeit auch Entscheidungsgrundlagen und Erklärungsversuche, die über das Dogmatische – die Kategorien „richtig/falsch“ und „legal/illegal“ – hinausreichen. Und schließlich soll dieses Werk generell für Menschen, die sich der Faszination der bewusstseinsverändernden Phenethylamine wissenschaftlich nähern wollen, als wertvolles Nachschlagewerk dienen.

Seit wir im Jahr 2001 dieses Projekt gestartet haben, sind zahlreiche neue Verbindungen aufgetaucht; es war auch nicht vorauszusehen, welchen Aufwand und Kraftakt es bedeuten würde, dieses Werk zu vervollständigen. Unzählige Stunden flossen in die Literaturrecherche, in Lektüre, Interpretation und Schreibarbeiten, Korrespondenz und in die Korrektur des Manuskripts. Es ist auch hier so: Je tiefer man dringt, desto mehr erkennt man, wieviel noch unverstanden ist. Ständig begleiteten uns auf diesem Weg faszinierende fächerübergreifende Diskussionen. Sie führten uns zu neuen Fakten und Zusammenhängen, die sich im Endprodukt spiegeln und hoffentlich zu neuen spannenden Diskussionen anregen werden.

Um allen beteiligten Personen gebührend zu danken, reichen diese Zeilen wohl nicht aus. Während all der Jahre auf dem teils beschwerlichen Weg zur Verwirklichung des Projekts war es uns eine Freude, die Unterstützung und Ermutigung von Freunden und Familie zu erfahren. Die persönlichen Kontakte, das Überlassen wissenschaftlicher Daten, das prompte Zusenden von Artikeln, das Vertrauen und die hilfreichen Ratschläge einiger Wissenschaftler sind unschätzbar wertvoll; ein spezieller Dank geht an *David E. Nichols* für seine vielen nützlichen Anregungen. *Bruno Kugler* gebührt ein großes Dankeschön für das sorgfältige Retuschieren des Bildmaterials, und ebenso danken wir all jenen, die Abbildungen zur Verfügung gestellt haben. Zu guter Letzt danken wir Nina Seiler und Yves Wüthrich ganz herzlich für ihr engagiertes und sorgfältiges Lektorat.

Bern und Jena, im Frühling 2013
Daniel Trachsel, David Lehmann, Christoph Enzensperger

Inhaltsverzeichnis

Vorwort von David E. Nichols I
Vorwort der Autoren III
Visuelles Inhaltsverzeichnis XV
Einleitung 1
Navigation und Aufbau 7
Leitfaden durch die Kapitel 7
Einführung in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Phenylalkylamine 11

1. 2-Phenethylamin 17
Exkurs: Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur 23

2. Amphetamin 49
2.1. Von der Geburtsstunde einer unsterblichen Substanz 49
2.2. Der therapeutische Gebrauch heute 58
2.3. Pharmakologische Wirkungen von Amphetamin 59
2.3.1. Physiologische Wirkungen von Amphetamin 59
2.3.2. Zum zentralen Wirkungsmechanismus von Amphetamin 60
2.3.3. Interaktionen und Vergiftungen 62
2.3.4. Die Chiralität entscheidet über die Aktivität 62
2.4. Klandestine Produktion von Amphetamin 64
2.5. Amphetamin: Ein Naturprodukt? 64

3. Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine 67
3.1. *N*-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine 81
3.1.1. Phenylisopropylamine (Amphetamine) 81
3.1.1.1. Methamphetamin 81
3.1.1.2. Weitere *N*-Alkylamphetamine 93
3.1.2. Phenethylamine 101
3.1.3. Auswahl einiger kommerziell erfolgreicher Substanzen 103
3.2. *N*,*N*-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine 107
3.2.1. *N*,*N*-Dialkylsubstituierte Phenylisopropylamine (Amphetamine) 107
3.2.2. *N*,*N*-Dialkylsubstituierte Phenethylamine 111
3.3. *N*-Heterosubstituierte Phenylalkylamine 115
3.4. Phenylalkylamine mit in die Seitenkette inkorporierten Heteroatomen 127
3.5. Phenylalkylamine mit Heteroatomen an der Seitenkette 131
Exkurs: Fluor in der Medizinalchemie 145
3.6. α-Substituierte Phenylalkylamine 157
3.7. α,α-Disubstituierte Phenylalkylamine 163

3.8. β-Substituierte Phenylalkylamine 167
3.9. β,β-Disubstituierte Phenylalkylamine 171
3.10. Phenylalkylamine mit variierter Aminoposition 175
Exkurs: Antidepressiva 181
3.11. Phenylalkylcycloalkylamine 201
Exkurs: Aminoxidasen 209
3.12. Phenylalkylazacycloalkane 223
3.12.1. Aziridine 223
3.12.2. Azetidine 224
3.12.3. Fünfgliedrige Azacyclen 224
3.12.4. Sechsgliedrige Azacyclen 234
3.12.4.1. Piperidine 234
3.12.4.2. Piperazine 246
3.12.4.3. Morpholine 250
3.13. Benzannellierte Cycloalkylamine 259
3.14. Benzannellierte Azacycloalkane 269
3.14.1. Indolin- und Indol-Derivate 269
3.14.2. Tetrahydroisochinoline 271
3.14.3. Cyclophane 273
3.15. AMDA und Abkömmlinge 275

4. Heteroarylalkylamine **289**
4.1. Pyrrolylalkylamine 293
4.1.1. 1-Pyrrolylalkylamine 293
4.1.2. 2-Pyrrolylalkylamine 294
4.1.3. 3-Pyrrolylalkylamine 294
4.2. Furanylalkylamine 297
4.2.1. 2-Furanylalkylamine 297
4.2.2. 3-Furanylalkylamine 299
4.3. Thienylalkylamine 301
4.3.1. 2-Thienylalkylamine 301
4.3.2. 3-Thienylalkylamine 306
4.4. Selenienylalkylamine 309
4.5. Tellurolylalkylamine 311
4.6. Imidazolylalkylamine 313
4.6.1. 1-Imidazolylalkylamine 314
4.6.2. 2-Imidazolylalkylamine 315
4.6.3. 4(5)-Imidazolylalkylamine 315
4.7. Oxazolylalkylamine 321
4.8. Thiazolylalkylamine 323
4.9. Isoxazolylalkylamine 325
4.10. Isothiazolylalkylamine 331
4.11. Pyridylalkylamine 333
4.11.1. 2-Pyridylalkylamine 333
4.11.2. 3-Pyridylalkylamine 334

4.11.3. 4-Pyridylalkylamine 335
4.12. Diazinylalkylamine 337
Exkurs: Bioisosterie 339

5. Ersatz des Arylteils durch nichtaromatische Reste 347
5.1. Alkylamine 347
5.2. Alicyclische Alkylamine 349
5.3. Metallocene 353

6. Monosubstituierte Phenylalkylamine 357
6.1. 2-Substituierte Phenylalkylamine 363
6.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen 364
6.1.2. 2-Substituierte Phenoxyalkylamine als Betablocker 368
6.2. 3-Substituierte Phenylalkylamine 375
6.2.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen 377
6.2.2. Fenfluramin und seine Derivate 378
6.2.2.1. Die Entdeckung von Fenfluramin 379
6.2.2.2. Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Fenfluramin 381
6.2.2.3. Der 5-HT_{2C}-Rezeptor und die Nahrungsaufnahme 384
6.2.2.4. Weitere strukturelle Ableitungen von Fenfluramin 385
6.2.3. Weitere 3-substituierte Phenylalkylamine 389
6.2.3.1. Adrenerge Verbindungen 389
6.2.3.2. Schlanke Moleküle imitieren Morphin 390
6.2.3.3. Verschiedenes 392
6.3. 4-Substituierte Phenylalkylamine 401
6.3.1. Natürlich vorkommende 4-substituierte Phenylalkylamine 401
6.3.2. Übersicht der 4-substituierten Phenylalkylamine 402
6.3.3. Die 4-Methoxyphenylalkylamine 407
6.3.4. Serotonerge Agentien 410
6.3.5. 4-Substituierte Phenylalkylamine als 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten 415
6.3.6. Beta-Keto-Funktionalisierung (bk-Verbindungen) 416
6.3.7. MAO-Inhibitoren 418
6.3.8. Anorektika 419
6.3.9. Mit Beta-Rezeptoren interagierende Derivate 424
6.3.10. Weitere Modifikationen 427
Exkurs: Anorektika 437

7. Disubstituierte Phenylalkylamine 459
7.1 2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine 465
7.1.1. Auswahl einiger 2,3-disubstituierter Phenylalkylamine 466
7.2. 2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine 475
7.2.1. Auswahl einiger 2,4-disubstituierter Phenylalkylamine 477
7.3. 2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine 489
7.3.1. Die klassischen Vertreter 2C-H, 2,5-DMA und 4C-H 489

7.3.2. *N*-Alkylierungen 492
7.3.3. Rigidisierungen der 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine 494
7.3.3.1. Rigidisierung der Methoxygruppen 495
7.3.3.2. Rigidisieren der Seitenkette 504
7.3.3.3. Kombinierte Rigidisierung der Seitenkette und einer Methoxygruppe 505
7.3.4. Ersatz der MeO-Gruppen 507
7.3.5. Übersicht weiterer Derivate 510
7.3.6. Anderweitige strukturelle Abwandlungen 512
Exkurs: Drug Discrimination 521
7.4. 2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine 531
7.4.1. 2,6-Dimethoxyphenylalkylamine 531
7.4.2. Weitere 2,6-disubstituierte Derivate 533
7.5. 3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine 541
7.5.1. Die Bedeutung des Dopamins 541
7.5.2. Die Bedeutung des Norepinephrins (Noradrenalin) 545
7.5.3. Die Bedeutung des Epinephrins (Adrenalin) 547
7.5.4. Übersicht der einfachen 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine ohne die 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine 549
7.5.4.1. Ein paar erwähnenswerte Derivate 552
7.5.5. Übersicht der einfachen 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine 555
7.5.6. Das einzigartige MDMA 557
7.5.6.1. Einleitung 557
7.5.6.2. Die Geschichte und das Vorkommen von MDMA 558
7.5.6.3. Neuronale Wirkmechanismen, Neurotoxizität und physiologische Nebenwirkungen 562
7.5.6.4. Die Enantioselektivität von MDMA 567
7.5.6.5. Der Metabolismus von MDMA 572
7.5.6.6. Und die (psycho)pharmakologische Wirkung sowie Enantioselektivität im Menschen? 574
7.5.6.7. MDMA als Entaktogen – eine eigenständige Substanzklasse 576
7.5.6.8. Das therapeutische Potenzial von MDMA 577
7.5.7. Weitere strukturelle Modifikationen der 3,4-Methylendioxy-Derivate 578
7.5.7.1. *N*-Substitution 578
7.5.7.2. Alkylierung am α-Kohlenstoff 580
7.5.7.3. Substitution am β-Kohlenstoff 582
7.5.7.4. Modifikation der Dioxolgruppe 587
7.5.7.5. Verschieben der Aminoposition 593
7.5.7.6. Substituenten an Aromaten 594
7.5.7.7. Modifikationen der Seitenkette 594
7.5.7.8. Ersatz der Aryleinheit 598
7.5.7.9. Diverses 598
7.5.8. Sonstige 3,4-disubstituierte Arylalkylamine 599
Exkurs: Monoamintransporter 615
7.6. 3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine 631

7.6.1. Auswahl einiger 3,5-disubstituierter Phenylalkylamine 631

8. Trisubstituierte Phenylalkylamine 639

8.1. 2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine 653
8.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen 654
8.2. 2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 663
8.3. 2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine 669
8.4. 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 673
8.4.1. Mescalin: Die Mutter der psychedelischen Phenethylamine 673
8.4.1.1. Chemie des Mescalins 675
8.4.1.2. Mescalin im Mensch und Tier 676
8.4.1.3. Die subjektiven Effekte im Menschen 680
8.4.1.4. Der Zauberkaktus aus der Neuen Welt wird ein psychedelischer Katalysator für die Menschheit 681
8.4.2. *N*-Substitution in Mescalin 692
8.4.3. Variation der Kettenlänge von Mescalin und weitere α,β-Modifikationen 694
8.4.4. Heteroatome an/in der Seitenkette von Mescalin 697
8.4.5. Variation der Amino-Position in Mescalin 697
8.4.6. Deuterierung von Mescalin 698
8.4.7. Rigide Analoga von Mescalin 699
8.4.8. Mescalinanaloga: Alkoxymodifikationen im Arylteil 702
8.4.8.1. Bemerkungen zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen 704
8.4.8.2. Homo-Scaline 704
8.4.8.3. Meta-Scaline, Asymb-Scaline, Symb-Scaline und Tris-Scaline 718
8.4.9. Mescalinanaloga: Alkylthiomodifikationen im Arylteil (Thio-Scaline) 723
8.4.9.1. Homo-4-thio-Scaline 726
8.4.9.2. Homo-3-thio-Scaline 728
8.4.9.3. Thiometa-Scaline 731
8.4.9.4. Thioasymb-Scaline 732
8.4.9.5. Thiosymb-Scaline und Thiotris-Scaline 733
8.4.10. Die 3C-Derivate der Scaline 734
8.4.11. Weitere 3,4,5-trisubstituierte Derivate 740
8.5. 2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 757
8.5.1. Die Interaktion mit dem Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor 757
8.5.2. Definition der 2C- und 3C-Derivate (Terminologie) 760
8.5.3. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R- oder 2C-Alkylderivate) 763
8.5.4. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine (DOR-Derivate) 772
8.5.5. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-O-Derivate) 781
8.5.6. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyamphetamine (MRM-Derivate) 784
8.5.7. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-Derivate) 787
8.5.8. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyamphetamine (ALEPH-Derivate) 795
8.5.9. 4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-X-Derivate) 797
8.5.10. 4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOX-Derivate) 799

8.5.11. Weitere 4-heteroatomsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine 801
8.5.12. Weitere 4-heteroatomsubstituierte 2,5-Dimethoxyamphetamine 803
8.5.13. 4-Arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine (2C-BI-Derivate) 806
8.5.14. Die Enantioselektivität der 2,4,5-trisubstituierten α-Methylphenethylamine 807
8.5.15. Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate 808
8.5.16. Und die 1C-Derivate? 2,4,5-trisubstituierte Benzylamine 811
8.5.17. Metabolismus der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine 812
8.5.18. Psychedelika des Phenethylamintyps: Was sind ihre strukturellen Anforderungen? 815
8.5.19. Lipophilie und Bindungseigenschaften der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine am 5-HT_{2A}-Rezeptor 816
8.5.20. Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine 818
8.5.21. Modifikation der 2,5-Dimethoxysubstituenten 820
8.5.22. Weitere Modifikationen der 2,4,5-Arylsubstituenten 826
8.5.23. Arylmodifikationen an Methylendioxyphenylalkylaminen 828
8.5.24. 4C-Derivate und α,α-disubstituierte Phenethylamine 831
8.5.25. Substituenten in der β-Position von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 833
8.5.26. *N*-Substitution von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 834
8.5.27. Rigide Analoga: Über strukturelle Modifikation der Liganden hin zu einem 5-HT_{2A}-Rezeptormodell 845
8.5.27.1. Konformelle Untersuchungen an der Ethylaminseitenkette 845
8.5.27.2. Konformationelle Fixierung der MeO-Gruppen 850
8.5.27.3. Zur Nomenklatur der alkyloxyrigidisierten Phenylalkylamine 862
8.5.27.4. Ein fataler Schritt: aus dem Labor direkt in den Menschen 865
8.5.28. Sonstige 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 866
8.6. 2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine 881
8.6.1. Die Pseudo-Verbindungen (Ψ-Derivate) 881
8.6.2. Weitere 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine 889
8.6.3. Rigidisierte 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine 890

9. Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 893
9.1. 2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 897
9.2. 2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 919
9.3. 2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 927

10. 2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine 933
10.1. Die Suche nach potenziell aktiven Substrukturen 933
10.2. Übersicht weiterer pentasubstituierter Derivate 939
10.3. Exotische Phenylalkylamine in Meeresbewohnern 942
Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie 947

Stichwortverzeichnis 969

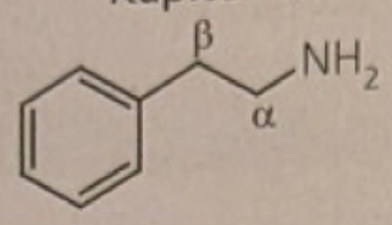
Übersicht der Exkurse

Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur 23
Fluor in der Medizinalchemie 145
Antidepressiva 181
Aminoxidasen 209
Bioisosterie 339
Anorektika 437
Drug Discrimination 521
Monoamintransporter 615
Aspekte der molekularen Pharmakologie 947

Visuelles Inhaltsverzeichnis

Auf den folgenden Seiten sind die Kapitel in repräsentativer Struktur aufgelistet. Dies soll die raschere Navigation ausgehend von der chemischen Struktur hin zum entsprechenden Kapitel fördern. Hat jemand eine Struktur, jedoch nicht den Namen dazu, dann lässt sich so das entsprechende Kapitel schnell finden. Der hell dargestellte Teil entspricht der strukturellen Variation. Der Einfachheit halber wurde jeweils nur ein Typ, d.h. mit festgelegter Seitenkette, schwarz gezeichnet. Diese kann jedoch in den meisten Fällen ebenfalls variieren (z.B. Phenethylamin- oder Amphetamin-Typ).

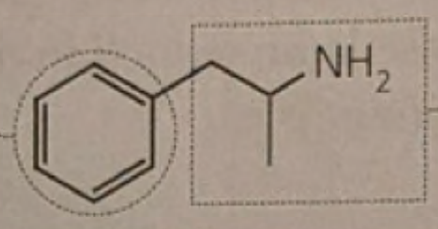
Kapitel 1.



2-Phenethylamin

α-Me einführen

Kapitel 2.

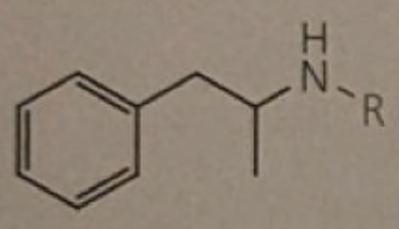


Amphetamin

Aryl-Modifikationen (nicht exklusiv): **siehe folgende Seiten**

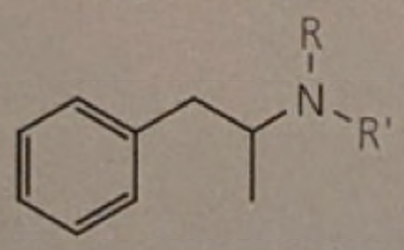
Modifikation der Seitenkette, exklusiv: **Kapitel 3.**

Kapitel 3.1.



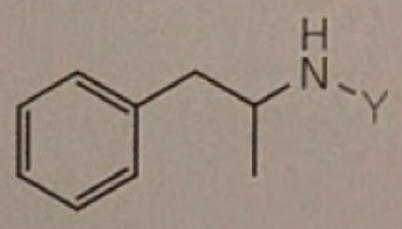
N-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.2.



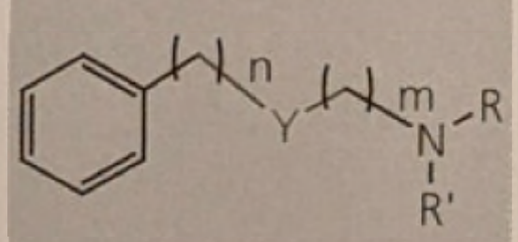
N,*N*-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.3.



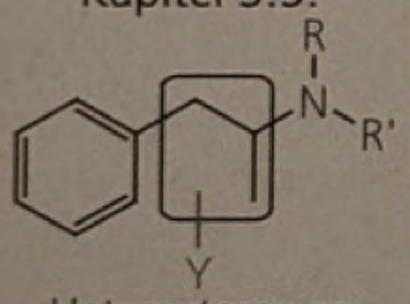
N-Heterosubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.4.



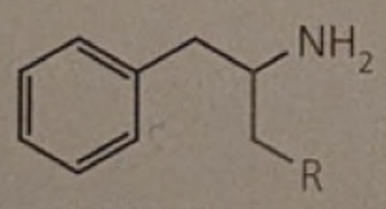
Heteroatome in der Seitenkette

Kapitel 3.5.



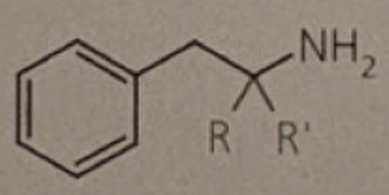
Heteroatome an der Seitenkette

Kapitel 3.6.



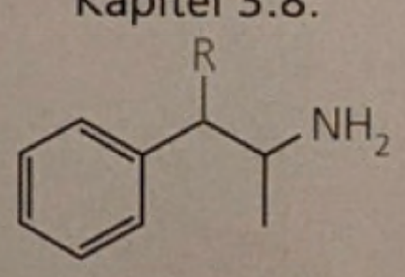
α-Substituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.7.



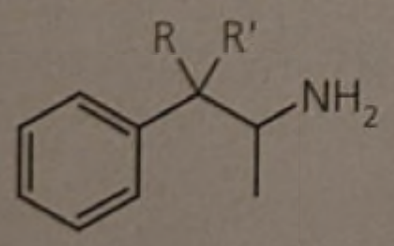
α,α-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.8.



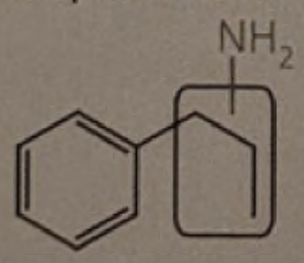
β-Substituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.9.



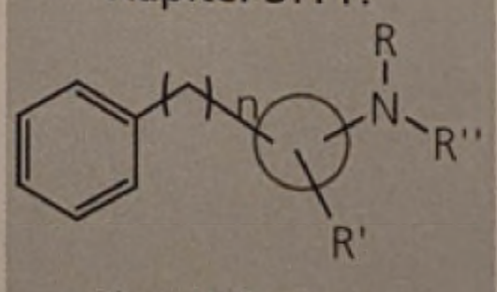
β,β-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 3.10.



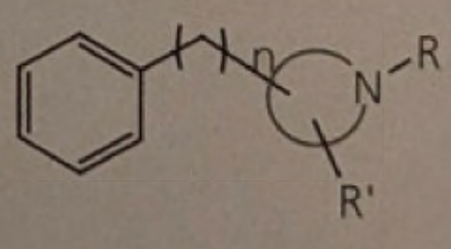
Variation der Aminoposition

Kapitel 3.11.



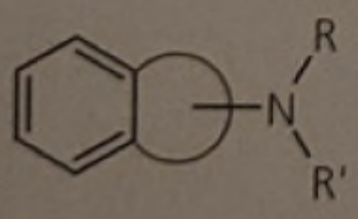
Phenylalkylcyclo-alkylamine

Kapitel 3.12.



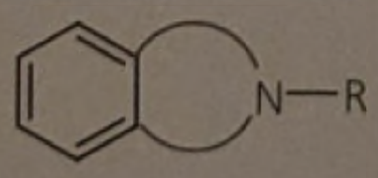
Phenylalkylaza-cycloalkane

Kapitel 3.13.



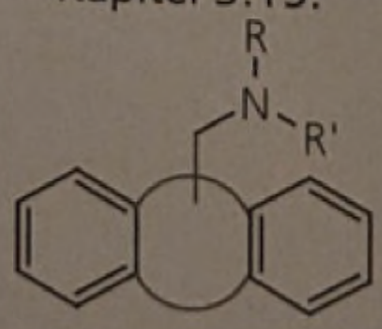
Benzannelierte Cycloalkylamine

Kapitel 3.14.



Benzannelierte Azacycloalkane

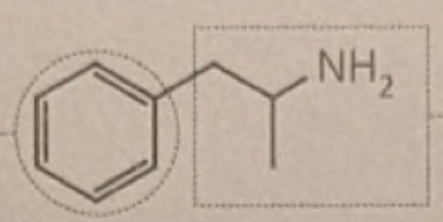
Kapitel 3.15.



AMDA und Derivate

Aryl-Modifikationen (nicht exklusiv): **Ersatz durch Heteroaromaten: Kapitel 4.** (anderer Ersatz: siehe folgende Seite)

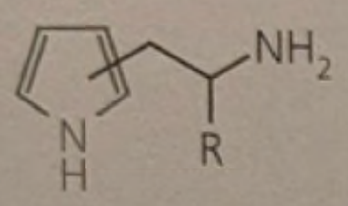
Kapitel 2.



Amphetamin

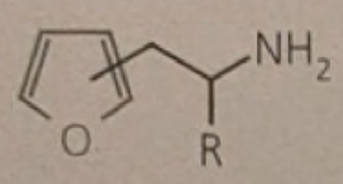
Modifikation der Seitenkette, exklusiv: **siehe vorherige Seite**

Kapitel 4.1.



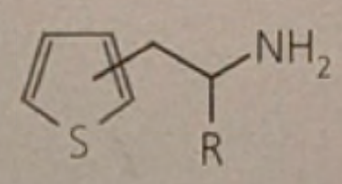
Pyrrolylalkylamine

Kapitel 4.2.



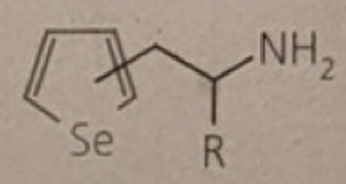
Furalalkylamine

Kapitel 4.3.



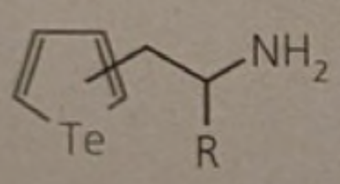
Thienylalkylamine

Kapitel 4.4.



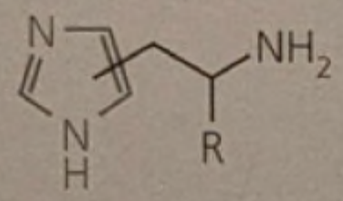
Selenienylalkylamine

Kapitel 4.5.



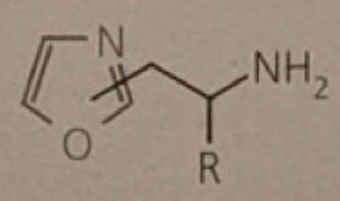
Telluroylalkylamine

Kapitel 4.6.



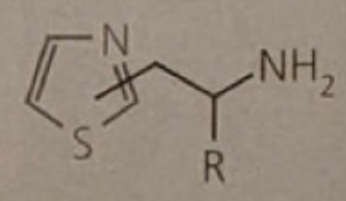
Imidazolylalkylamine

Kapitel 4.7.



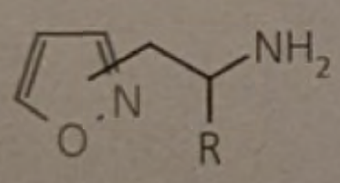
Oxazolylalkylamine

Kapitel 4.8.



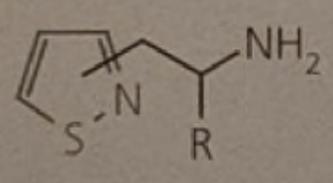
Thiazolylalkylamine

Kapitel 4.9.



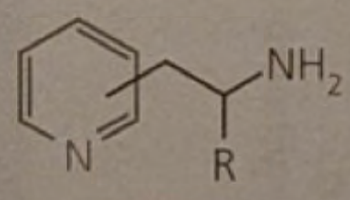
Isoxazolylalkylamine

Kapitel 4.10.



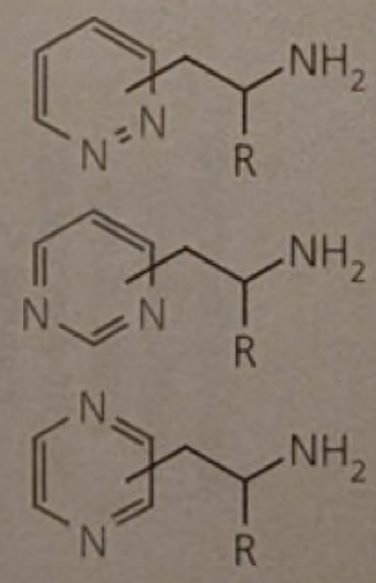
Isothiazolylalkylamine

Kapitel 4.11.



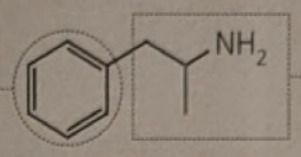
Pyridylalkylamine

Kapitel 4.12.



Diazinylalkylamine

Kapitel 2.

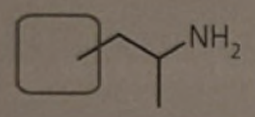


Amphetamin

Modifikation der Seitenkette, exklusiv: **siehe vorherige Seiten**

Aryl-Modifikationen (nicht exklusiv): **Ersatz durch Nicht-Aromaten: Kapitel 5.**

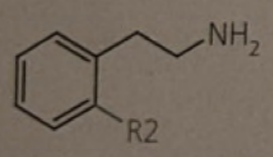
Kapitel 5.



Ersatz des Aryl-Teils durch Nicht-Aromaten

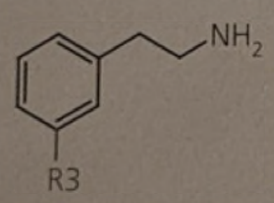
Aryl-substituierte Derivate: Kapitel 6. - 10.
(anderer Ersatz: siehe vorhergehende Seite)

Kapitel 6.1.



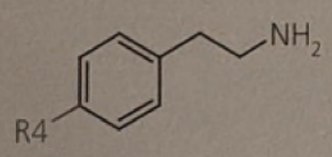
2-Substituierte Phenylalkylamine

Kapitel 6.2.



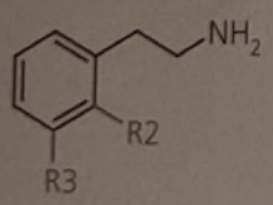
3-Substituierte Phenylalkylamine

Kapitel 6.3.



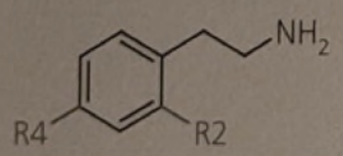
4-Substituierte Phenylalkylamine

Kapitel 7.1.



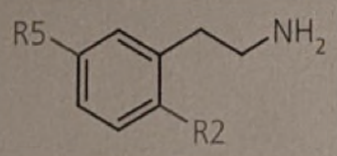
2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 7.2.



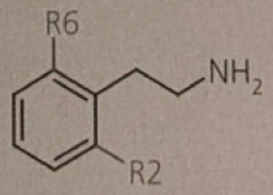
2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 7.3.



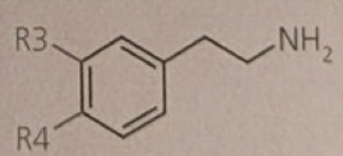
2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 7.4.



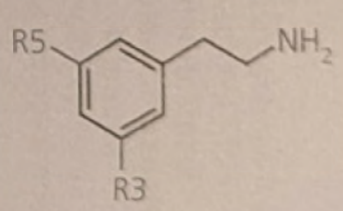
2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 7.5.



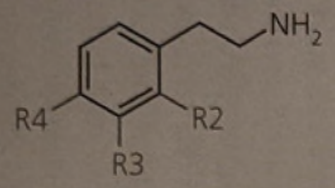
3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 7.6.



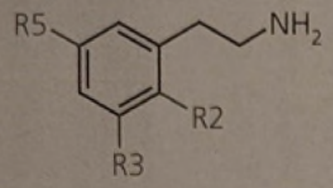
3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.1.



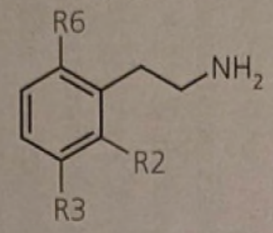
2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.2.



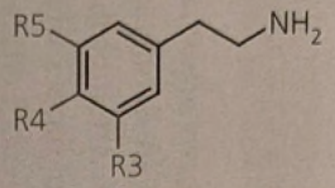
2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.3.



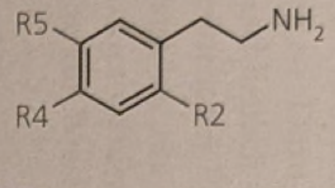
2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.4.



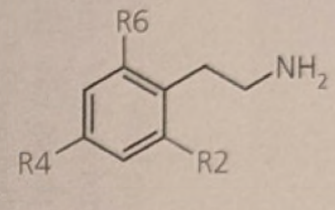
3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.5.



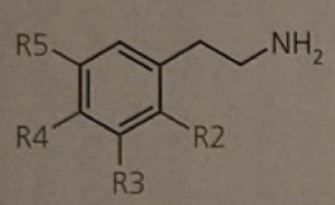
2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.6.



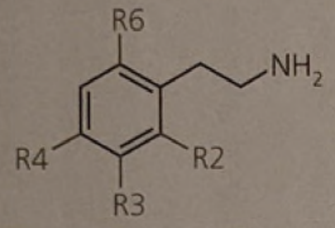
2.4.6-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 9.1.



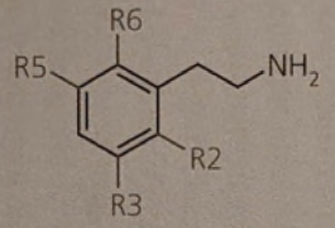
2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 9.2.



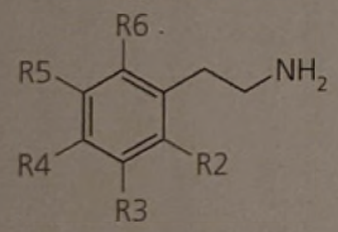
2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 9.3.



2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 10.



2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine

Einleitung

Warum wird ein Handbuch der Phenethylamine geschrieben? Woher kommen die chemischen Verbindungen auf diesen Buchseiten und wozu sind sie gut? Die Faszination ist nicht für alle gleich schnell ersichtlich. Gehen wir deshalb der Frage nach, warum die Struktur des 2-Phenylethylamins (PEA) mit so vielen Protagonisten in unserem täglichen Leben vertreten ist. Dazu muss man den Bogen interdisziplinär in angrenzende Gebiete schlagen. Die ausschließlich chemische Betrachtungsweise, die bei den privilegierten Strukturen und der begünstigten Protein-Interaktion ansetzt, ist ein Anfang, führt aber nicht bis zum Ziel. Die Frage beginnt früher und ist zu vielschichtig, als dass sie nur von einer Disziplin her beantwortet werden könnte; Physik, Historik, Anthropologie, Biologie und Philosophie – ja die Liebe zur Weisheit – sollten allesamt miteinbezogen werden.

Achtsamkeit auf das Sechseck

Erst wenn man sich eingehend mit Phenethylaminen beschäftigt, sieht man sie überall, was aber noch nicht erklärt, warum oder ob sie überhaupt gehäuft auftreten. Dazu einige wenig diskutierte Anregungen. Wie die hexagonalen Schneekristalle scheint diese Form mit den sechs Ecken in der Natur favorisiert zu sein: Insekten haben sechs Beine, Bienenwaben haben sechs Ecken. Das Hexagon mit seinen Symmetrie- und Drehachsen scheint die Natur zu begünstigen. Ob es damit zusammenhängt, dass mathematisch die Zahl sechs die kleinste vollkommene Zahl (6 = 1 + 2 + 3) ist? Oder die einzige Zahl, die Produkt und Summe (6 = 1 * 2 * 3) dreier positiver aufeinanderfolgender Zahlen ist? Ein Hexaeder (Würfel) besitzt sechs gleiche Flächen. Der Schöpfungsmythos – Gott schuf die Welt in sechs Tagen – zeigt seit Generationen die Bedeutsamkeit und Mystik dieser Zahl.

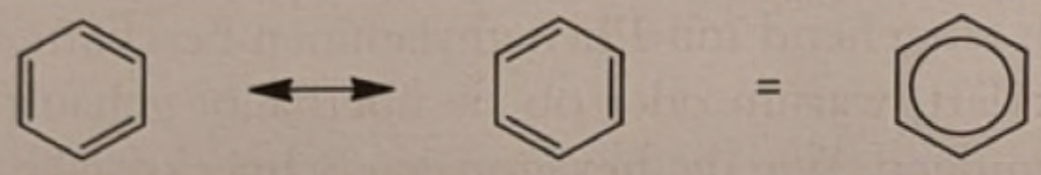
Die Wichtigkeit spiegelt sich auch im Sechseck des Phenyl-Rings. Oder ist es gerade umgekehrt? Die Natur wurde mit der äußerst verbreiteten hexagonalen Phenyl-Einheit erweitert. Seit *Kekulés* Vision von der sich in den Schwanz beißenden Schlange (Ouroboros) wissen wir, dass diese Einheit auch ein Ring ist, ein Kreis – anfangslos.

Chemisches & Physikalisches

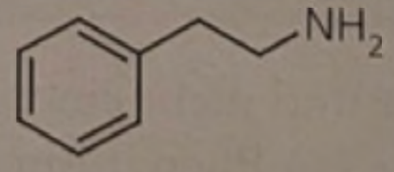
Warum gibt es eine PEA-Struktur und nicht eine x-beliebige Struktur? Dies ist auch die Erörterung der Frage, welche Vorteile ein Phenyl-Ring gegenüber gesättigten Ringen bringt bzw. warum Aromatizität Nutzen schafft. Betrachten wir deshalb den Ring einmal alleine – ohne die Alkylamin-Kette.

Benzol ist die kleinste natürlich vorkommende aromatische Verbindung. Beim n-Hexan hat jeder Bindungspartner eines C-Atoms – durch die sp^3-Hybridisierung – einen Tetraederwinkel von ziemlich exakt 109,5°. Bei einem Ringschluss zum Cyclohexan bleiben die Winkelverhältnisse gleich, und deshalb können sich die C-Atome zueinander nur im „Zickzack“ anordnen, also in Sessel-, Wanne- oder Boot-Konformation. Im ebenfalls sechsglied-

rigen Benzol-Ring liegt zwar eine planare Konformation vor, dessen Bindungsanordnungen weit entfernt des Tetraederwinkels liegen (120°), jedoch bringen die gleichwertige, symmetrische hexagonale Anordnung mit einer sp^2-Hybridisierung im Phenyl-Ring und das Teilen von Orbitalen hin zur Mesomerie Vorteile, die größer sind als die Summe der einzelnen Doppelbindungen. Das „Verschmieren" und das gemeinsame Nutzen von Elektronen, das Zirkulieren und Teilen sind wichtige Attribute. Teilen ist hier auch Mitteilen, eine Art Kommunikation, bei der sich Atome nicht mehr unabhängig inszenieren, sondern in Bezug auf das Nachbaratom agieren und reagieren. Sie organisieren sich untereinander und beeinflussen sich wechselwirkend, weil jeder Substituent eine dirigierende Funktion auf alle folgenden Substituenten hat. Die mesomeren Grenzstrukturen und das „Herumklappen" der Elektronenpaare zeugen von diesem Umstand. Durch diese sp^2-Hybridisierung erhöht sich die Elektronendichte, und sie bietet gegenüber dem aliphatischen Cyclohexan neue Möglichkeiten für chemische Reaktionen. Im Gegensatz zu den sperrigen Gerüsten der Cycloalkane mit ihren *Van-der-Waals*-Interaktionen können sich die planaren aromatischen Ringe „übereinanderschmiegen", sich überlagern; man spricht von π-π-Stacking. Diese relativ starke Interaktion führte vielleicht auch dazu, dass sich Ähnliches anlagert und so zusammenfindet, was zusammengehört, um die Chance für Neues zu erhöhen.



Noch vorteilhafter wird es, wenn am lipophilen Kopf, mit der C2-Kette dazwischen, ein potentiell hydrophiler Schwanz angehängt ist (NH_2-Gruppe). Das Molekül bleibt klein und kompakt, bietet aber theoretisch Platz für unzählige Variationen. Es wird, in einem gewissen Umfang, in verschiedenen Medien wie in Fett und Wasser gelöst. Diese beiden Teile können – je nach Medium – wechselseitig als Ankerpunkt dienen. Und durch die kurze Kette erhält es vielleicht gerade das richtige Maß an Flexibilität. Der protonierbare Stickstoff fügt einen weiteren ambivalenten Charakter hinzu. Sein amphoterer Charakter ermöglicht es ihm nicht nur, beide Rollen einzunehmen; 2-Phenethylamin kann auch zwischen den beiden Gegensätzen vermitteln, beispielsweise kann es an einem Rezeptor lipophile Regionen und hydrophile Regionen miteinander verlinken und so die räumliche Struktur verändern.



1

2-Phenylethylamin
β-Phenethylamin
PEA

Von den Ur-Anfängen bis zur Postmoderne

Als aus der Ursuppe angeblich durch „Blitz und Donner" die ersten Fragmente von organischen Molekülen hervorgingen, durchliefen diese Stücke einen evolutionären Prozess – nach unzähligen Zyklen lagerte sich Zusammengehörendes an, und Brauchbares wurde bald darauf in die entstehenden Organismen eingebaut und verwendet. Unbrauchbares schied aus und blieb auf der Strecke. Das Anorganische floss ohne fixierbare Grenze ins Organische, das Unbelebte ins Belebte. Eine Problemstellung, die uns zu den Anfängen des Seins katapultiert. „Alles Leben ist Problemlösen", schrieb der Philosoph *Karl Popper*. Der alles entscheidende Schlüssel ist die Kommunikation, die Fähigkeit zum Senden und Empfangen von Signalen. Und für das erste Leben in rudimentärster Form waren die eben entstandenen Moleküle die Lösung.

Der Grund dafür, dass in der Natur, speziell in biologisch aktiven Molekülen, diese PEA-Motive – und nicht aliphatische Aminosäuren (wie z.B. Valin) – vorkommen und so die Basis für mannigfaltige Variationen darstellen, wurde oben umrissen.

Tatsächlich baut die Natur häufig mit diesen aromatischen Gerüsten, die sich nicht ausschließlich auf PEA beschränken. Es gibt andere weitverbreitete privilegierte Strukturen wie Tryptophan und das daraus entstehende Serotonin mit seinen Derivaten. Aus konzeptionellen Gründen bleibt der Fokus in diesem Werk auf das PEA gerichtet.

Im Laufe der Evolution wurden für das außerordentlich wichtige Kommunizieren zwischen Zellen nur die fähigsten Moleküle verwendet, eben diejenigen, deren Sprache sowohl gesprochen als auch verstanden werden konnte. Darunter auch Vertreter der PEA. Diese waren so verheißungsvoll, dass die Evolution ihnen im Laufe der Jahrmillionen auch die Kommunikation in Säugetieren anvertraute. Schritt für Schritt eroberten sie den Planeten und entwickelten ein immer ausgeklügelteres System, bis als vorläufig letzte Etappe das Bewusstsein entstand: Der *Homo sapiens* – der vernunftbegabte Mensch – denkt, kommuniziert, interagiert, formuliert Ideen und lebt noch immer mit seinen uralten Boten(stoffen). Von Synapse zu Synapse übertragen sie Informationsimpulse. Dopamin und Norepinephrin sowie einige andere Neurotransmitter – in dosierten Mengen am richtigen Ort und zur richtigen Zeit – sind nicht nur die Schlüssel zum „Rezeptorschloss", sondern auch zu Glück und seelischem und körperlichem Wohlbefinden.

Das anhand des Menschen beschriebene Beispiel hat in anderen Organismen aus Flora und Fauna ebenfalls seine Gültigkeit. Ist es deshalb erstaunlich, andere, unbekannte und „exotische" PEA in unserer Umwelt zu finden? Sie sind womöglich Lösungen für ein anderes Problem, dessen Ursprungsfrage man heute nicht mehr kennt oder klären kann.

Fest steht, dass einige dieser Bausteine für uns außerordentlich wichtig sind. Einige interagieren sogar mit unserem Denkorgan und haben unsere Entwicklung wahrscheinlich maßgebend beeinflusst. Pflanzen, die psychedelische Wirkstoffe enthalten, wurden seit Jahrtausenden genutzt und verehrt. Sie förderten Kulte, wirkten als Katalysator und halfen, das unbegreifliche Mystische zu interpretieren. Aus Kult wurde Religion.

Durch den Fortschritt von Wissen und Methoden konnte die Menschheit die natürlichen Ressourcen nicht nur nutzen, sondern entwickelte ihre eigenen Derivate. Plakativ dargestellt, wurde aus dem stimulierend wirkenden Naturstoff Ephedrin (Kapitel 3.5) das potente synthetische Stimulans Methamphetamin (Kapitel 3.1.1.1), und aus dem natürlich vorkommenden Psychedelikum Mescalin (Kapitel 8.4.1) wurde das synthetische, relativ potente Psyche-

delikum 2C-B (Kapitel 8.5.9). Durch Imitation von Bestehendem wurde Neues geschaffen und für die jeweiligen Zwecke optimiert.

Bei der Auseinandersetzung mit der Thematik „Phenylalkylamine" stößt man unweigerlich auf Begriffe wie Amphetamine, Halluzinogene, Stimulanzien – zu Recht. Es waren schließlich die beiden Substanzen Amphetamin (ein potentes Stimulans) und Mescalin (ein bemerkenswertes Psychedelikum), die wohl als stärkste Motoren zum Schaffen und Erlangen von Wissen über Phenylalkylamine fungierten. Das von Menschen geschaffene synthetische Amphetamin hat mit seinen „negativen" Eigenschaften der Forschung Wege zu Themen wie Antiadipositas, ADHS, Antidepressiva, Narkolepsie, Asthma, Blutdruck und Suchtverhalten erschlossen. Das der Natur entstammende Mescalin – beispielsweise im Peyote-Kaktus vorkommend – hat bereits vor Jahrtausenden Einfluss auf die Menschheit und ihre Religionen ausgeübt. Nach seiner Isolierung noch vor 1900 durch *Arthur Heffter* und der Erstsynthese durch *Ernst Späth* im Jahre 1919 stand der Menschheit erstmals ein Werkzeug in Reinform zur Verfügung, das die Erforschung der Psyche und der Psychedelika vorantrieb. Wissenschaftsgebiete zur Erforschung mentaler Krankheiten, neurologischer Prozesse oder veränderter Bewusstseinszustände wurden geschaffen oder gefördert. Den Medizinalchemikern dienten diese Leitstrukturen schließlich als Basis zur Entwicklung Hunderter neuer spannender Wirkstoffe, wovon einige auch diverse Pharmaunternehmen finanziell beflügelten. Ganz abgesehen davon wirkten diese beiden Substanzen als Katalysatoren in der Soziokultur, und ihre kulturhistorischen Einflüsse sind nicht von der Hand zu weisen (Kapitel 2 und 8.4.1).

Man sollte jedoch die Phenylalkylamine keinesfalls nur mit den genannten Schlagworten in Verbindung bringen. Es gibt weit mehr über diese Klasse zu berichten: Der Mensch kreierte mit dem Grundkörper Phenethylamin spannende, skurrile, fragwürdige und bereichernde Werkzeuge, die in ihrer Ganzheit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis pharmakologischer oder auch psychologischer Prozesse geleistet haben. Der Versuch, Amphetamin in eine Art Polymer zu integrieren (Kapitel 3.3) um seine Wirkung zu verzögern; Phenethylamine in der Kriegsführung zwecks Senkung der Schädigung durch radioaktive Strahlung (Kapitel 3.5); Radiotracer für bildgebende Studien und zur Visualisierung von Bindungsregionen verschiedener Derivate (z.B. Fluoxetin, Exkurs Fluor in der Medizinalchemie); Radioliganden zur Bestimmung von Bindungsaffinitäten (z.B. DOB und DOI, Kapitel 8.5.10); Hunger unterdrückende Phenylalkylamine (Exkurs Anorektika); die Gemütslage beeinflussende Stoffe (Exkurs Antidepressiva) oder gar die Chelatierung von Uran-Ionen (Kapitel 9.2) mittels Phenethylamin-Derivaten sowie potente Psychedelika (z.B. DOB-DFLY, Kapitel 8.5.27.2), die in ihrer Dosierung im Tier sowie im Menschen fast an LSD heranreichen – all diese Aspekte tragen zur Vielfalt der Anwendungsgebiete der Phenylalkylamine bei. Mutter Natur geizt mit ihren Phenylalkylaminen ebenfalls nicht und bringt auch einige bizarre Schätze hervor (Exkurs: Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur).

Ausblick

Das Fachgebiet der Neurologie hat große Fortschritte gemacht. Trotzdem reichen die Werkzeuge, respektive Moleküle, die gefunden und erfunden wurden, um komplizierte Vorgänge an einem Rezeptor, in einer Synapse oder einem Hirnareal zu untersuchen, nicht aus, um die Komplexität der kaskadenartigen Vorgänge bis in die tiefen Details zu entschlüsseln. Enthüllt ein Neurochemiker eine chemische Signalkaskade, ist es noch nicht möglich, auf die

Entstehung eines emotionalen Zustandes, wie er aus psychologischen Studien bekannt ist, zu schließen. Der derzeitige Wissensstand und die gegenwärtig diskutierten biochemischen und psychologischen Modelle lassen ein ganzheitliches Verstehen der Funktionsweise des menschlichen Gehirns nicht zu. Dies erstaunt nicht, wenn man in Betracht zieht, dass Emotionen beispielsweise Ursache wie auch Wirkung sind und sich ständig gegenseitig beeinflussen. Es bleibt faszinierend, sich dem Verstehen von Gehirn und Bewusstsein einen Schritt zu nähern, und auch in Zukunft gibt es viel zu tun. Ungeachtet der in diesem Buch gezeigten Innovations- und Schaffenskraft lässt das kleine Phenethylamin-Gerüst immer noch zahlreiche neue, unentdeckte Modifikationen zu. Die Faszination für die PEA bleibt ungebrochen; die Frage nach dem „Warum“ ist eine Frage an jeden von uns. Was auf diesem Gebiet alles schon vollbracht wurde, davon berichtet dieses Buch.

Navigation und Aufbau

In diesem Werk werden mehr als 2300 verschiedene Substanzen präsentiert. Beim Zusammentragen der immensen Literaturfülle wurde schnell ersichtlich, dass mit sehr unterschiedlichen chemischen Strukturen ähnliche pharmakologische Wirkungen erzielt werden können. Umgekehrt können zwei chemisch sehr verwandte Substanzen stark unterschiedliche Wirkprofile besitzen. Die einzig logische Strategie für das Erfassen dieser Materialfülle schien uns schließlich die chemische Struktur der Moleküle selbst. Es soll dem Wissensaufbau entgegenkommen, die schnelle Navigation fördern und Nachschlagemöglichkeiten vereinfachen. Dieser Aufbau hat auch zur Folge, dass manche Verbindungen mehrmals in verschiedenen Kapiteln auftauchen können, um – wo sinnvoll – die Information in einen Kontext zu stellen. In solchen Fällen sind Querverweise Navigationshilfen, um die gewünschte Information zu finden. Die Informationsdichte der einzelnen Kapitel variiert zum Teil deutlich, da nicht alle Substanzen im gleichen Umfang untersucht wurden oder sich ihre gesellschaftliche Relevanz deutlich unterscheidet. Auf das Gegenüberstellen struktureller Zusammenhänge wurde besonders Wert gelegt. So zeigen Schemen grob den Einfluss der chemischen Struktur beispielsweise auf Affinitäten, Wirkstärke, Selektivität, aber auch den Einfluss auf die Ebene der menschlichen Wahrnehmung selbst. Weiter wird der Leser zwischendurch auf neue, bis anhin völlig unbekannte Strukturen hingewiesen. Dies soll zeigen, welche medizinalchemischen Möglichkeiten noch offen und unerforscht sind und welche Fragen bis anhin unbeantwortet blieben.

Der Leser findet, damit er in der enormen Datenmenge nicht untergeht, jeweils zu Beginn eines Hauptkapitels grob skizziert die strukturellen Zusammenhänge, die strukturellen Untergruppen und je nachdem einen kurzen historischen Einblick. Am Ende eines Unterkapitels ist, wo für notwendig erachtet, eine kurze Zusammenfassung der zuvor detailliert besprochenen Materie zu finden, und mancherorts wurde sie mit einer grafischen Übersicht zur qualitativen Struktur-Aktivitätsbeziehung ergänzt.

Leitfaden durch die Kapitel

Verbindungen, die am Phenyl-Ring keine Reste tragen, werden zuerst aufgeführt (Kapitel 1–3), dann folgen Heteroarylalkylamine (Kapitel 4), das Weglassen des Phenyl-Rings (Kapitel 5) und schließlich Substanzen mit sukzessiv steigender Anzahl an Aryl-Substituenten (Kapitel 6–10):

Das **Kapitel 1** ist der allen zugrundeliegenden Struktur und dem Namensgeber – dem **Phenethylamin** selbst – gewidmet. Der anschließende **Exkurs** über **Naturstoffe** legt dar, wie vielfältig die Natur Phenethylamin-Strukturen konstruiert hat. Nebst den für das Funktionieren des Menschen wichtigen Aminosäuren und Botenstoffen existieren relativ unbekannte, aber nicht minder spannende Moleküle aus Flora und Fauna.

Eine zweite, gewichtige Grundstruktur erhält man durch das Hinzufügen einer einzel-

nen Methylgruppe: **Amphetamin**. Für welche Menschen diese kleine Strukturvariation von Nutzen war und ist, hinterfragt **Kapitel 2** über die Geschichte des Amphetamins. Seine Wirkungen, der gesellschaftliche Missbrauch und sein zähes Überleben auf dem Pharmamarkt – seit bald hundert Jahren in immer wieder wechselnden Indikationen – werden historisch aufgerollt.

Die möglichen Änderungen an der Seitenkette von Phenethylamin und Amphetamin werden im **Kapitel 3** dargelegt. Eine detaillierte Übersicht dieser **Aryl-unsubstituierten Phenylalkylamine** folgt in der Einleitung von Kapitel 3. Es zeigt Schritt für Schritt die Variationen auf, die an diesen Positionen möglich sind. Geringe Veränderungen, wie das Hinzufügen einer *N*-Methylgruppe hin zu Metamphetamin, einem der ersten chemischen Appetitzügler, sowie komplexere Strukturen wie 2-Phenyl-2-(2-piperidyl)essigsäuremethylester, besser bekannt als Ritalin®, werden dort zusammen mit vielen weiteren (rund 500) Molekülen behandelt.

Fluor ist **in der Medizinalchemie** omnipräsent – und wird möglicherweise unterschätzt. Deshalb wird diesem Helfer eigens ein **Exkurs** gewidmet. Denn auch am Phenethylamin-Gerüst zeigt Fluor Veränderungen, bietet Möglichkeiten und eröffnet Chancen, die kein anderes Element bewerkstelligen kann, auch nicht die verwandten Halogene.

Der **Exkurs** über **Antidepressiva** fasst die Geschichte der medizinalchemischen Entwicklung der Medikamente gegen Depressionen zusammen: Die strukturellen Iterationen, die zu immer besseren Medikamenten führten, werden in chronologischer Weise besprochen, von den Wirkungsweisen der ersten Stimmungsaufheller bis zu den Mechanismen der modernen Antidepressiva und der aktuellen Debatte um ihren Off-Label-Gebrauch. Die Wirkweise der Monoaminoxidase und (MAO)-Inhibitoren sowie anderer Aminoxidasen wird im **Exkurs** zu den **Aminoxidasen** erläutert

Kapitel 4 beschreibt **Heteroarylalkylamine**: Über 100 Verbindungen, bei welchen der Phenyl-Ring durch ein Heteroaryl-System ohne Substituenten ersetzt wurde – d.h. Aromaten, die nicht ausschließlich Kohlenstoff und Wasserstoffe enthalten –, sind beschrieben. Die zwölf Unterkapitel ebnen den Weg für den anschließenden **Exkurs** über **Bioisosterie**. Dieser beschreibt das in der Medizinalchemie gebräuchliche Konzept, Atome oder funktionelle Gruppen mit zu ähnlicher Wirkung führenden Atomen und Molekülgruppen zu ersetzen, um damit ein optimiertes Wirkprofil zu erhalten.

Was passiert, wenn man den Phenylring zu aliphatischen Systemen zerstückelt oder ganz weglässt, erfährt man in **Kapitel 5, Ersatz des Aryl-Teils** (rund 30 Substanzen).

Drei Möglichkeiten existieren, einen einzelnen (griech. *monos*, „allein, einzig“) Substituenten am Phenylring zu platzieren. Dementsprechend ist **Kapitel 6, Aryl-monosubstituierte Phenylalkylamine,** in drei Unterkapitel gegliedert: 2-, 3- und 4-substituierte Phenylalkylamine. Aus dieser Gruppe (mehr als 300 Substanzen) sind einige Medikamente entstanden, darunter auch das Anorektikum Fenfluramin.

Mit einem gesellschaftlichen und historischen Fokus werden die verschiedensten appetithemmenden Moleküle porträtiert. In einem anschließenden **Exkurs** über **Anorektika** wird demonstriert, wie sich die Geschichte in den letzten Dekaden wiederholte: gefeierte Marktzulassung, Auftreten gravierender gesundheitlicher Probleme und schließlich Verbot der Substanzen. Dennoch führen einige dieser Schlankmacher nach wie vor ein Schattendasein.

Die immense Anzahl von knapp 600 der Kombinationen der **Aryl-disubstituierten Phenylalkylamine** beschreibt **Kapitel 7**. Sechs Unterkapitel stehen für sechs verschiedene Substitutionsmuster. Epinephrin (Adrenalin), Norepinephrin und Dopamin sind für die menschliche Psyche von entscheidender Wichtigkeit. Strukturell verwandt und der wohl prominenteste artifizielle Vertreter dieses Kapitels ist MDMA (Ecstasy), obwohl dort noch hunderte weitere Verbindungen beschrieben sind. Um neue Substanzen im Tier nach ihrer Wirkung klassifizieren zu können, gibt es relativ genaue Methoden, die im **Exkurs** über **Drug Discrimination** demonstriert werden. Viele der in diesem Buch aufgezeigten Substanzen interagieren mit Transportern, die Neurotransmitter durch die Zellwand zwischen dem Zellinneren und Zelläußeren hindurchschleusen. Der **Exkurs** über **Monoamin-Transporter** erläutert dies.

Nicht zuletzt durch die sehr große Anzahl an untersuchten Molekülen gehören die **Aryl-trisubstituierten Phenylalkylamine** zu den wichtigsten und vielschichtigsten. **Kapitel 8**, das in sechs Unterkapitel unterteilt wurde, enthält über 600 Moleküle. Mescalin, als deren Urahne, war das erste isolierte Psychedelikum der Menschheit und förderte indirekt hunderte Nachkommen. Generationen von Chemikern spielten mit diesen Gerüsten, indem sie die chemischen Substituenten variierten. Vor allem Verbindungen mit einem 2,4,5-Substitutionsmuster wurden – auch in Selbstversuchen zur Wirkung – intensiv erforscht. Dies führte zu potenten psychedelischen Verbindungen wie zum Beispiel DOM oder 2C-B.

Durch das Anbringen von vier Aryl-Substituenten lassen sich insgesamt vier verschiedene Substitutionsmuster erzielen; sie sind im **Kapitel 9, Aryl-tetrasubstituierte Phenylalkylamine,** besprochen. Rund 130 Substanzen wurden zusammengetragen, und Überlegungen, in bereits aktive, niedersubstituierte Phenylalkylamine einen weiteren Substituenten einzufügen, werden diskutiert.

Es existieren rund 40 Phenylalkylamine, die den Aryl-Ring komplett substituiert haben. Es bestehen sogar Phenethylamin-Naturstoffe mit einer Pentasubstitution, sie sind in **Kapitel 10, Aryl-pentasubstituierte Phenylalkylamine,** zusammengestellt.

Zu guter Letzt erklärt ein umfangreicher **Exkurs** über die **Aspekte der molekularen Pharmakologie** oft verwendete Begriffe wie Rezeptor, Antagonist, Agonist, GPCR etc. und erläutert deren Zusammenhänge bei der biochemischen Informationsweiterleitung: die Prinzipien der Kommunikation zwischen Rezeptoren und Liganden sowie biochemische Kaskaden der beteiligten Zellen.

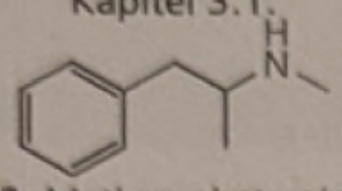
Einführung in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Phenylalkylamine

Die Abb. 1 zeigt sehr grob skizziert die Trends, die man aus den strukturellen Modifikationen an Substanzen *ohne Substituenten am Phenyl-Ring* ableiten kann. Selbstverständlich existieren immer wieder Ausnahmen, der Einfachheit und Übersicht zuliebe wird nur auf die wichtigsten Erkenntnisse eingegangen. Man bedenke, dass der Abb. 1 eine Datenmenge von rund 500 Verbindungen zugrundeliegt und sich daher schlicht nur einzelne Vertreter präsentieren lassen. Präzisere Details sind in den Einleitungen der Hauptkapitel sowie am Ende der Kapitel in einer Zusammenfassung zu finden (gilt auch für Abb. 2).

2-Phenethylamin (**1**; Kapitel 1) ist an sich eine relativ unspektakuläre Verbindung. Die orale Verabreichung bleibt nahezu wirkungslos, erst bei Umgehung des Verdauungstraktes erzeugt 2-Phenethylamin eine Erhöhung des Blutdrucks. Das simple Einführen einer α-Methyl-Gruppe verändert das Wirkspektrum massiv; das daraus resultierende Amphetamin (**2**; Kapitel 2) ist metabolisch stabiler und erzeugt bei oraler Applikation eine deutliche Stimulation auf physischer sowie psychischer Ebene; der Appetit wird verringert und der Blutdruck steigt an. Die dopaminerge und noradrenerge Neurotransmission wird angeregt. Eine *N*-Methylierung des Amphetamins liefert das leicht potentere Methamphetamin (3; Kapitel 3.1), eine *N*,*N*-Dialkylierung führt zu einem Wirkverlust der stimulierenden Effekte (Substanz **4**; Kapitel 3.2). Durch elektronenziehende *N*-Substituenten gehen die stimulierenden und hungerunterdrückenden Wirkungen verloren (Substanz **5**; Kapitel 3.3). Werden Heteroatome in die Seitenkette inkorporiert, so verändern sich die Wirkspektren deutlich (z.B. Substanz **6**; Kapitel 3.4). Und wird beispielsweise eine β-Hydroxylierung vorgenommen, so können sympathomimetisch wirksame Substanzen mit einer gewissen physischen und psychischen Stimulierung erhalten werden (z.B. Ephedrin, **7**; Kapitel 3.5). Wird die Seitenkette in α-Position homologisiert, so gehen die stimulierenden Eigenschaften verloren (Substanz **8**; Kapitel 3.6). Das Anbringen zweier Me-Gruppen in α-Position senkt die stimulierenden Eigenschaften und erhält eine hungerunterdrückende Wirkung aufrecht (Phentermin, **9**; Kapitel 3.7). Der Einfluss von Alkyl-Gruppen in β-Position wurde eher spärlich untersucht, die stimulierenden Effekte nehmen ab (Substanzen **10** und **11**; Kapitel 3.8 respektive 3.9). Das Variieren der Position der Amino-Gruppe zeigte, dass für stimulatorische Effekte und eine blutdruckerhöhende Wirkung optimalerweise eine Ph-C-C-N Einheit vorhanden ist (Struktur **12**; Kapitel 3.10). Das Cyclisieren der Seitenkette bringt eine Vielzahl an neuen Wirksubstanzen mit pharmakologischer Diversität, so z.B. MAO-Inhibitoren (Tranylcypromin, **13**; Kapitel 3.11). Das Inkorporieren des Stickstoffs in einen Cyclus bringt eine enorme Vielfalt an Wirkstoffen unterschiedlicher pharmakologischer Profile, darunter auch Stimulanzien (z.B. 1-Benzylpiperazin, **14**; Kapitel 3.12). Das zweifache Anbinden der Seitenkette an den Phenyl-Ring ergibt die benzannelierten Derivate; sie verlieren ihre Eigenschaften als Stimulanzien weitgehend (2-Aminoindan, **15**; 3-Methyl-TIQ, **16**; AMDA, **17**; Kapitel 3.13, respektive 3.14 und 3.15); durch den zweiten Aromaten in AMDA (**17**) werden potente Liganden der Serotonin 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren erhalten.

Modifikationen an der Seitenkette (Hauptkapitel: 3.)

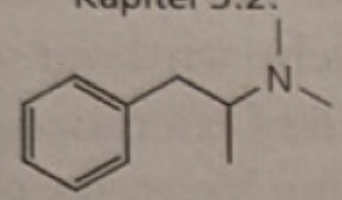
Kapitel 3.1.



3; Methamphetamin

Vergleichbar zu Amphetamin. *N*-alkyl > Me: Wirkabnahme

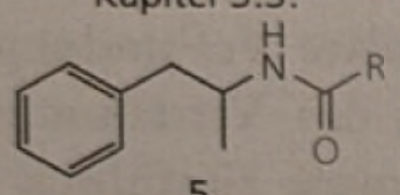
Kapitel 3.2.



4; *N,N*-Dimethylamphetamin

nahezu inaktiv als Stimulans

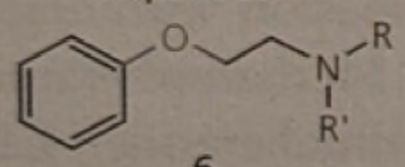
Kapitel 3.3.



5

starke e-ziehende Gruppen führen zu Wirkverlust

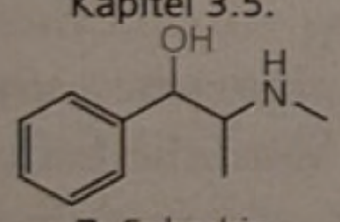
Kapitel 3.4.



6

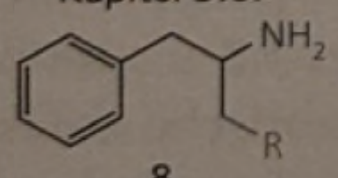
Substruktur von Vasodilatoren

Kapitel 3.5.



7; Ephedrin
Adrenerge Wirkungen
Stimulierende Effekte

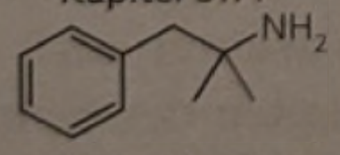
Kapitel 3.6.



8

Verlängerung bewirkt Verlust der stimulierenden Effekte

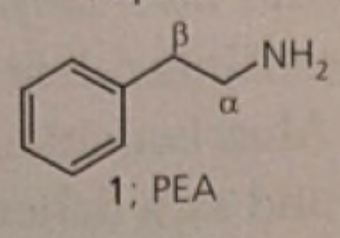
Kapitel 3.7.



9; Phentermin

weniger stimulierende Effekte, reduziert Nahrungsaufnahme

Kapitel 1.

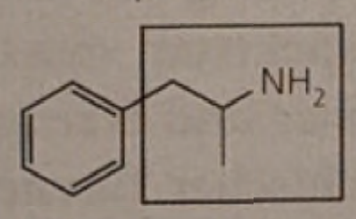


1; PEA

p.o. keine Wirkung
i.v. Anstieg des Blutdruckes

⇩ α-Me einführen

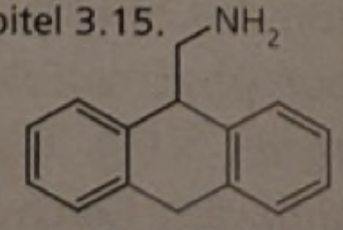
Kapitel 2.



2; Amphetamin

p.o. Starkes Stimulans, Vasokonstriktor
Appetitzügler. Erhöht NE, DA
Geschützt vor MAO, erhöhte Lipophilie

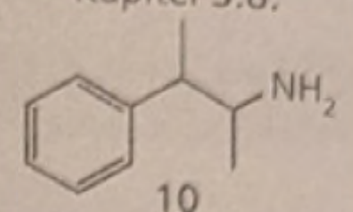
Kapitel 3.15.



17; AMDA

Ligand der 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren

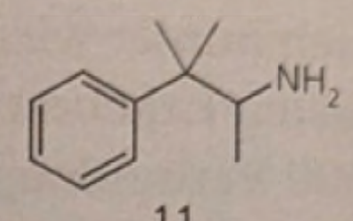
Kapitel 3.8.



10

Erhöht Blutdruck, nur spärlich untersucht

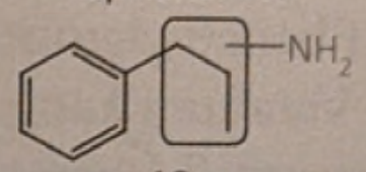
Kapitel 3.9.



11

Nur spärlich untersucht

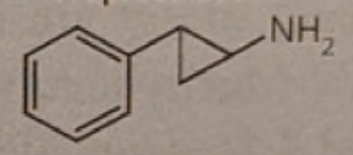
Kapitel 3.10.



12

Ph-C-C-N Opimum für Pressor und stimulierende Effekte

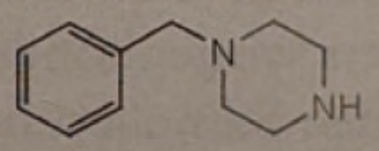
Kapitel 3.11.



13; Tranylcypromin

Nicht-selektiver, irreversibler MAO-Inhibitor

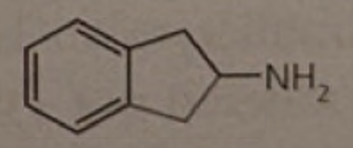
Kapitel 3.12.



14; 1-Benzylpiperazin

Stimulans

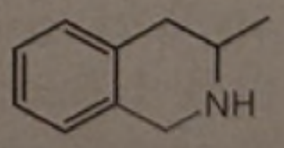
Kapitel 3.13.



15; 2-Aminoindan

Schwaches Stimulans

Kapitel 3.14.



16; 3-Methyl-TIQ

Keine stimulierende Effekte

Abb. 1. Bedeutsame Klassenvertreter der aryl-unsubstituierten Phenylalkylamine.

Die Abb. 2 zeigt nun eine sehr eingeschränkte Auswahl an spannenden Verbindungen, die man aus den strukturellen Modifikationen von Substanzen *ohne Phenylring sowie Verbindungen mit Substituenten am Phenylring* erhält (Auswahl aus 1800 Substanzen).

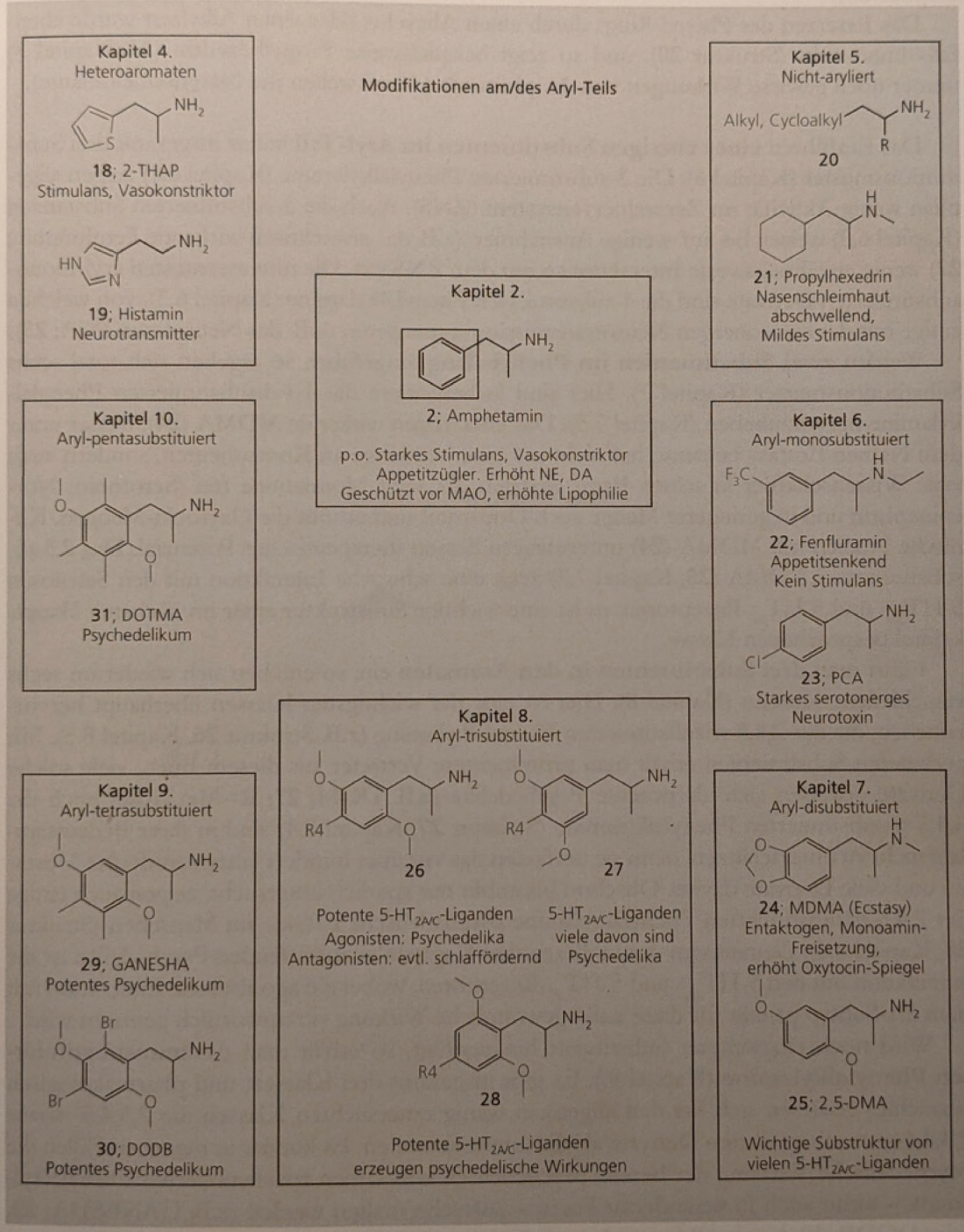


Abb. 2. Einige der relevanten Strukturen der Heteroarylalkylamine, der arylsubstituierten Phenylalkylamine und arylfreien Alkylamine.

Zunächst kann der Phenyl-Ring durch einen beliebigen **Heteroaromaten** ersetzt werden (Kapitel 4, 12 Unterkapitel), wodurch beispielsweise die stimulierenden Eigenschaften von Amphetamin (**2**) aufrechterhalten werden können (2-THAP; **18**, Kapitel 4.12) oder man Derivate ganz anderen Charakters erhält (beispielsweise den Neurotransmitter Histamin; **19**, Kapitel 4.3).

Das Ersetzen des Phenyl-Rings durch einen Alicyclus oder einen Alkylrest wurde ebenfalls untersucht (Struktur **20**), und so zeigt beispielsweise Propylhexedrin (**21**, Kapitel 5) immer noch gewisse Wirkungen von Amphetamin (Abschwellen der Nasenschleimhäute).

Das Einführen **eines einzigen Substituenten im Aryl-Teil** liefert insgesamt drei Substitutionsmuster (Kapitel 6). Die 2-substituierten Phenylalkylamine (Kapitel 6.1) zeigen allgemein wenig Aktivität im Zentralnervensystem (ZNS). Auch die 3-substituierten Substanzen (Kapitel 6.2) weisen bis auf wenige Ausnahmen (z.B. das anorektisch wirkende Fenfluramin; **22**) wenig erwähnenswerte Interaktionen mit dem ZNS auf. Die interessantesten aryl-monosubstituierten Derivate sind die 4-substituierten Phenylalkylamine (Kapitel 6.3), von welchen einige mit der serotonergen Neurotransmission interagieren (z.B. das Neurotoxin PCA; **23**).

Werden **zwei Substituenten im Phenyl-Ring** eingeführt, so ergeben sich total sechs Substitutionsmuster (Kapitel 7). Hier sind insbesondere die 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine hervorzuheben (Kapitel 7.5): Das entaktogen wirkende MDMA (**24**), besser unter dem Namen Ecstasy bekannt, hat nicht nur eine Unmenge an Konsumenten, sondern auch viele Wissenschaftler in seinen Bann gezogen. Es setzt Monoamine frei (Serotonin, Norepinephrin und in geringerer Menge auch Dopamin) und erhöht die Oxytocin-Mengen. Klinische Studien mit MDMA (**24**) untermauern dessen therapeutisches Potenzial. Das 2,5-disubstituierte 2,5-DMA (**25**; Kapitel 7.3) zeigt eine schwache Interaktion mit den Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren; es ist eine wichtige Substruktur einer im nächsten Hauptkapitel besprochenen Klasse.

Führt man **drei Substituenten in den Aromaten** ein, so ergeben sich wiederum sechs verschiedene Klassen (Kapitel 8). Hier ist eine der wichtigsten Klassen überhaupt hervorzuheben, die der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine (z.B. Struktur **26**, Kapitel 8.5). Mit geeigneten Substituenten erhält man prominentere Vertreter aus diesem Buch, viele solche Derivate erweisen sich als potente Psychedelika (z.B. DOM, **27**; R=Me). Aber auch die 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine (Struktur **27**, Kapitel 8.4) sind in ihrer Bedeutsamkeit nicht zu unterschätzen, denn sie umfassen das vor über hundert Jahren entdeckte Mescalin und viele Derivate davon. Obschon bis anhin nur spärlich untersucht, zeigen auch einige der 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine psychedelische Effekte im Menschen (Struktur **28**, Kapitel 8.6). Gemeinsam der in diesen drei Kapiteln anzutreffenden Psychedelika ist die Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, wobei die agonistische Interaktion mit dem 2A-Subtyp primär für diese außergewöhnliche Wirkung verantwortlich gemacht wird.

Wird noch ein weiterer Substituent hinzugefügt, so erhält man die **tetrasubstituierten Phenylalkylamine** (Kapitel 9.). Es gibt insgesamt drei Klassen, und pharmakologisch betrachtet erwiesen sich bei den allgemein wenig untersuchten Klassen die 2,3,4,5- sowie 2,3,4,6-tetrasubstituierten Derivate als die interessantesten. Es konnte in manchen Fällen die psychedelische Wirkung der bereits psychedelisch wirksamen trisubstituierten Phenylalkylamine – wenn auch in veränderter Form – aufrechterhalten werden (z.B. GANESHA; **29**, oder DODB; **30**, Kapitel 9.1 respektive 9.2).

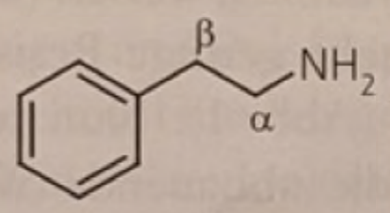
Als letzte Klasse werden die **pentasubstituierten Phenylalkylamine** (Kapitel 10) präsentiert; auch mit dieser Klasse ist der medizinalchemische Vorgang denkbar, dass in bereits

pharmakologisch aktive Verbindungen (konkret ausgehend von den trisubstituierten Psychedelika aus Kapitel 8) zwei weitere Substituenten bis hin zur Pentasubstitution eingeführt werden. Es gibt erste Hinweise, dass dieses Konzept funktioniert, und so erwies sich DOTMA (**31**) ebenfalls als psychoaktiv, wenn auch als weniger potent.

1. 2-Phenethylamin

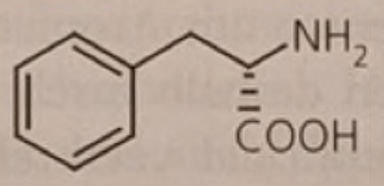
Das 2-Phenethylamin (**1**), auch als β-Phenethylamin, Phenethylamin oder PEA bezeichnet, stellt die Grundstruktur der in diesem Buch gezeigten Verbindungen dar. Bei der Recherche nach chemischen oder Naturstoffen, die diese Substruktur aufweisen, gelangt man zu einer ungeheuren Vielzahl an Substanzen. Vertreter aus Naturstoffen in Tier- und Pflanzenwelt sowie aus der Agrochemie oder Medikamenten bis hin zu körpereigenen Stoffen weisen diese zentrale 2-Phenethylamin-Substruktur auf (siehe auch Exkurs zu Naturstoffen).

Das unsubstituierte Phenethylamin (**1**) ist ein Alkaloid, das man im Pflanzen- sowie Tierreich findet. Als wohl bekanntester Vertreter sei hier Kakao bzw. Schokolade genannt. Erwähnenswert ist auch, dass Tiger (*Panthera tigris*) zur Markierung ihres Territoriums Phenethylamin (**1**) im Urin ausscheiden [1, 2]. Allerdings wurde Phenethylamin (**1**) auch im Urin von Leoparden gefunden [3]; daher kann Phenethylamin (**1**) alleine nicht zur Reviermarkierung dienen. Von Bedeutung ist auch das Vorkommen von Phenethylamin (**1**) im menschlichen Körper. Es wird als biogenes Amin bezeichnet, da es durch Decarboxylierung der natürlichen Aminosäure L-Phenylalanin (**2a**) im Organismus entsteht.



1

2-Phenethylamin
(PEA;
Phenethylamin;
β-Phenethylamin)



2a

L-Phenylalanin

Phenethylamin (**1**) wurde gemäß der Datenbank Beilstein CrossFire® das erste Mal im Jahre 1875 von den Forschern *Colombo* und *Spica* chemisch hergestellt [4]. Im Jahre 1910 konnte es aus verfaultem Fleisch (Putreszenz) isoliert werden, und danach wurde seine Aktivität auf den Blutdruck festgestellt (zusammengefasst in [5]). Von den beiden bedeutenden Forschern *Barger* und *Dale* wurde es im Jahre 1910 zusammen mit einer Vielzahl anderer Amine intensiv in einer Vergleichsstudie zum Einfluss auf den Blutdruck in Katzen geprüft [5]. Bei i.v.-Verabreichung vermag es diesen deutlich zu erhöhen.

Eine weitere bedeutende Studie erfolgte im Jahre 1938: Phenethylamin (**1**) wurde zusammen mit Amphetamin und einigen *N*-monoalkylierten Amphetaminderivaten auf seine pharmakologischen Eigenschaften getestet [6] (siehe auch Kapitel 3.1.1.2). Es stellte sich heraus, dass Phenethylamin (**1**), im Gegensatz zu Amphetamin, narkotisierte Mäuse nicht zu wecken vermag. Als dann noch die Wirkung in Menschen untersucht wurde, war sichergestellt, dass Phenethylamin (**1**) keine amphetaminähnliche Wirkungen hat. *Shulgin* führt in dem Standardwerk *PiHKAL* p.o. Versuchsdosierungen bis zu 1600mg Phenethylamin (**1**) im Menschen auf, die allesamt ebenfalls keine Wirkung zu entfalten vermochten [7]. Dem widersprechen Informationen, die im Internet kursierten: Angeblich sollen Dosierungen im

Bereich von 1 bis zu 4 Gramm ähnlich wirken wie eine Mischung zwischen Δ^9-THC (Tetrahydrocannabinol; Hauptwirkstoff des Hanfs) und dem Entaktogen MDMA (siehe Kapitel 7.5.6). Diese Desinformation kursierte wohl lediglich aus Marketing-Gründen, um den Absatz von (legalem) Phenethylamin (**1**) durch Online-Shops anzukurbeln [8]. Weiter findet man Hinweise auf die (riskante) kombinierte Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Inhibitoren) mit Phenethylamin (**1**) [9]. Die euphorischen und stimulierenden Wirkungen sind umstritten, und es darf auch hier vermutet werden, dass es vor allem darum geht, gewinnbringenden Umsatz zu machen.

Um die pharmakologischen Hintergründe zur Wirkungslosigkeit zu durchleuchten, sollen hier einige der in der Fachliteratur beschriebenen Arbeiten mit Phenethylamin (**1**) gezeigt werden.

Es ist bekannt, dass zentralstimulierende Substanzen wie Amphetamin die Lokomotion anregen. Besonders gut sichtbar ist dies in Ratten und Mäusen. 1962 zeigten *Van der Scoot* et al. diesen Zusammenhang an einer Vielzahl von Phenylalkylamin-Derivaten [10]. Im Vergleich zu Amphetamin äußerte sich Phenethylamin (**1**) in dieser Versuchanordnung (Maus, i.p. Verabreichung) als komplett inaktiv. Um abzuklären, ob das Fehlen einer Wirkung durch eine Bio-Inaktivierung erfolgt, wurde folgendes Experiment getätigt: Von Substanzen mit Amphetamin-Struktur ist bekannt, dass sie eine gute Stabilität gegenüber dem körpereigenen Enzym Monoaminoxidase (MAO, siehe Exkurs Aminoxidasen) zeigen. Substanzen, die keine α-Methylgruppe tragen, namentlich Phenethylamine, weisen (insbesondere mit keinem oder wenigen Substituenten am Aromaten) eine sehr geringe Resistenz gegenüber diesem Enzym auf und werden deshalb rasch abgebaut (Abb. 1). Nun wurde Mäusen zunächst der MAO-Inhibitor Iproniazid verabreicht, um die abbauende Wirkung von MAO auf Phenethylamine zu unterdrücken. Als dann den so vorbehandelten Mäusen Phenethylamin (**1**) i.p. verabreicht wurde, zeigten diese einen sehr stark ausgeprägten Bewegungsdrang. Die so erhöhte Lokomotion untermauerte die Theorie der Bio-Inaktivierung von einfachen Phenethylaminen durch MAO. Dies konnte später mehrfach bestätigt werden (z.B. [11], und zusammengefasst in [12]).

In Rhesus-Affen konnten mit Phenethylamin (**1**) durch die vorgängige Gabe von MAO-A- und MAO-B-Inhibitoren Änderungen der Verhaltungsweise festgestellt werden [13]. Auch andere Versuche zeigten auf, dass durch vorgängiges Verabreichen eines MAO-Inhibitors **1** in Versuchstieren ein zu Amphetamin vergleichbares Wirkspektrum aufweist.

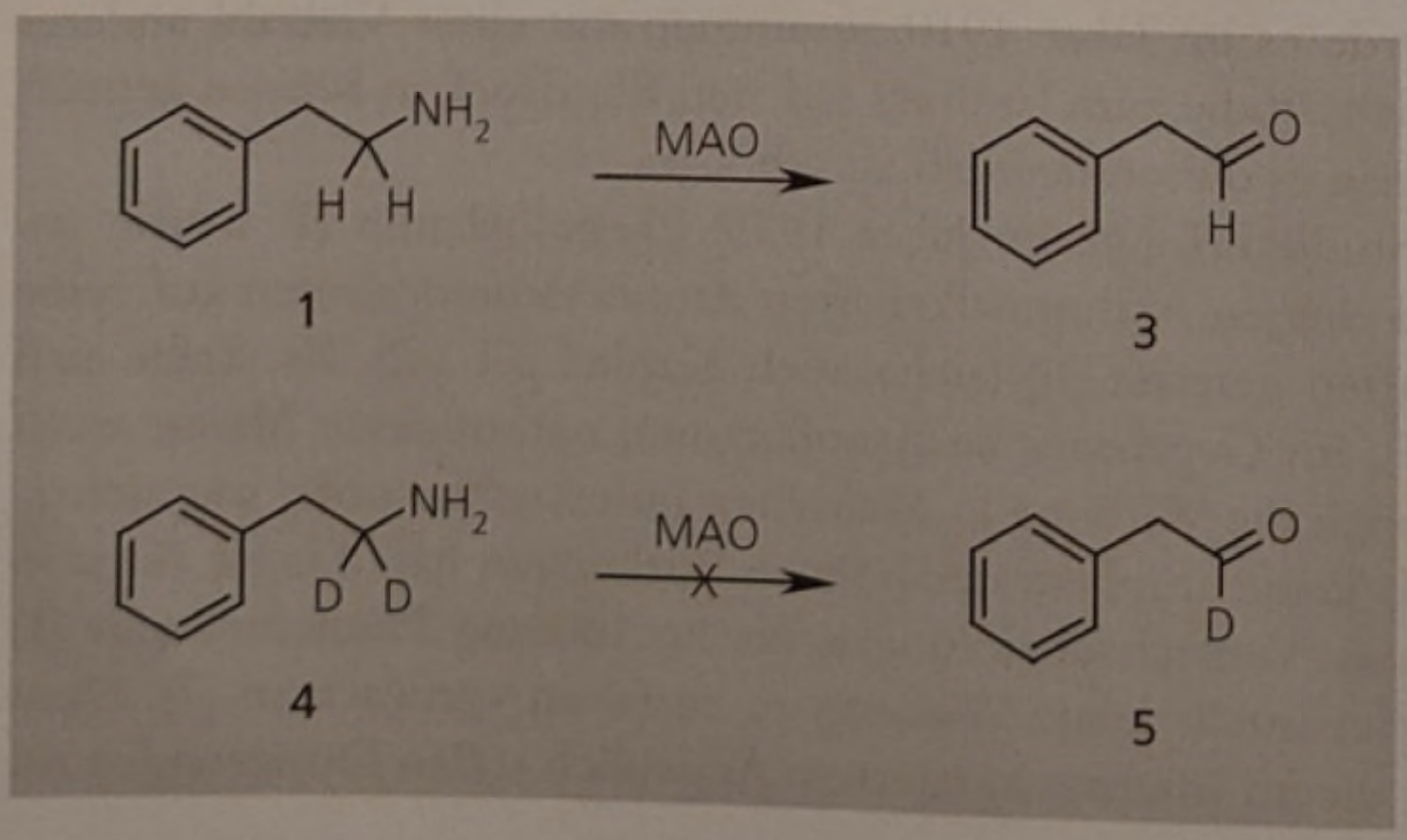


Abb. 1. Oxidative Desaminierung von Phenethylamin (**1**). Das Einführen von Deuterium-Atomen in die Alpha-Position zum Stickstoff erschwert den metabolischen Abbau durch die Monoaminoxidase (MAO) deutlich.

Das zweifach deuterierte α,α-Dideuterophenethylamin (**4**) erwies sich stabil gegenüber der MAO (Abb. 1) [14]. Es zeigte einen lang anhaltenden Stimulus, generalisierte in einer Drug Discrimination-Studie (Ratten) vollständig für Phenethylamin (**1**) und war deutlich potenter als dieses [14]. Interessant wäre auch die Prüfung, ob α,α-Dideuterophenethylamin (**4**) in Amphetamin-trainierten Ratten substituieren würde. Bis anhin sind keine Berichte zu dessen Wirkung im Menschen bekannt. Es könnte durchaus sein, dass sich dieses Konzept der metabolischen Stabilisierung von Phenethylamin-Derivaten auch auf andere, an und für sich *in vivo* inaktive Phenethylamine ausweiten lässt (siehe auch Kapitel 8.4.6, wo die Steigerung der Humanpotenz von Mescalin durch eine α,α-Dideuterierung dokumentiert ist).

Zwar konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Phenethylamin (**1**) ohne Hilfsstoff in kleinen Dosen Katzen einen Zustand erhöhter Wachheit und Erregtheit verleiht, so wie es Amphetamin auch vermag, und bei höheren Dosierungen konnte Phenethylamin (**1**) alleine auch Effekte wie Amphetamin ausüben, obwohl die Dauer der Effekte kürzer war (wohl als Folge einer Autoinhibition; zusammengefasst in [12]). Auch konnte gezeigt werden, dass Phenethylamin (**1**) die Selbstadministration in Hunden aufrechterhalten kann [15]. Es bestehen sich dennoch Zweifel darüber, ob Phenethylamin (**1**) aufgrund der metabolischen Labilität nach Erreichen des Gehirns überhaupt eine stimulatorische Wirkung im Menschen erzeugen kann. Bindungseigenschaften zu Monoamin-Transportern, den eigentlichen Targets für Stimulanzien wie Amphetamin, fehlen offenbar bisher gänzlich [32].

Vaupel et al. präsentierten in ihrer Studie, dass die Verabreichung von Phenethylamin (**1**) an Hunde einige amphetaminartige Wirkungen zeigt [16]. Dabei wurde weiter verglichen, ob beispielsweise Atmungs- und Pulsfrequenz, Pupillendurchmesser und Körpertemperatur sich in mit LSD behandelten Hunden gegenüber unbehandelten Hunden gleich verhalten. *S*-Amphetamin zeigte keine Kreuztoleranz zu LSD, und auch Phenethylamin (**1**) wies nur eine sehr schwache Kreuztoleranz gegenüber LSD auf, was angesichts der unterschiedlichen Targets (Dopamin- und Norepinephrin-Transporter für Amphetamin, und v.a. diverse 5-HT- und Dopamin-Rezeptoren für LSD) auch nicht verwunderlich ist.

Nakajima, *Kakimoto* und *Sano* entdeckten 1964 das natürliche Vorkommen von Phenethylamin (**1**) im Gehirn von Säugern [17]. Später wurde Phenethylamin (**1**) zum biogenen Amin erklärt (zusammengefasst in [18]). L-Phenylalanin (**2a**) wird im kapillaren Endothelium des Gehirns und in catecholaminergen Nervenenden durch eine einfache Decarboxylierung in Phenethylamin (**1**) umgewandelt (Abb. 2) [19]. Die Umwandlung findet etwa in gleicher Geschwindigkeit statt wie die zentrale Synthese von Dopamin. Da Phenethylamin (**1**) nicht in intraneuronalen Vesikeln gespeichert wird, gilt es nicht als klassischer Neurotransmitter, ist aber nichtsdestotrotz neben anderen biogenen Aminen ein endogener Ligand am Trace-Amin-Rezeptor [20]. Es wird wie die anderen biogenen Amine sehr schnell durch die MAO, besonders die MAO-B, abgebaut und dadurch inaktiviert [21].

Es zeigte sich, dass die Konzentration von natürlichem Phenethylamin (**1**) im Gehirn stark ansteigt, wenn zuvor ein MAO-Inhibitor verabreicht wird (zusammengefasst in [22]. Weiter gab es Hinweise, Phenethylamin (**1**) könnte ein Neuromodulator der Catecholamin-Aktivität sein. *Karoum* et al. untersuchten dies an der amphetamininduzierten Freisetzung von Dopamin [23]. Ihre Resultate ließen vermuten, dass nebst der Freisetzung von Dopamin nach der Amphetamin-Gabe auch Phenethylamin (**1**) gebildet und freigesetzt wird. Jedoch stehen diese beiden Vorgänge nicht in direktem Zusammenhang, und sie gingen davon aus, dass die beiden Substanzen nicht gleichzeitig freigesetzt bzw. gebildet werden. Somit sollte die Wirkung von Phenethylamin (**1**) nicht von der Freisetzung von Dopamin abhängig sein.

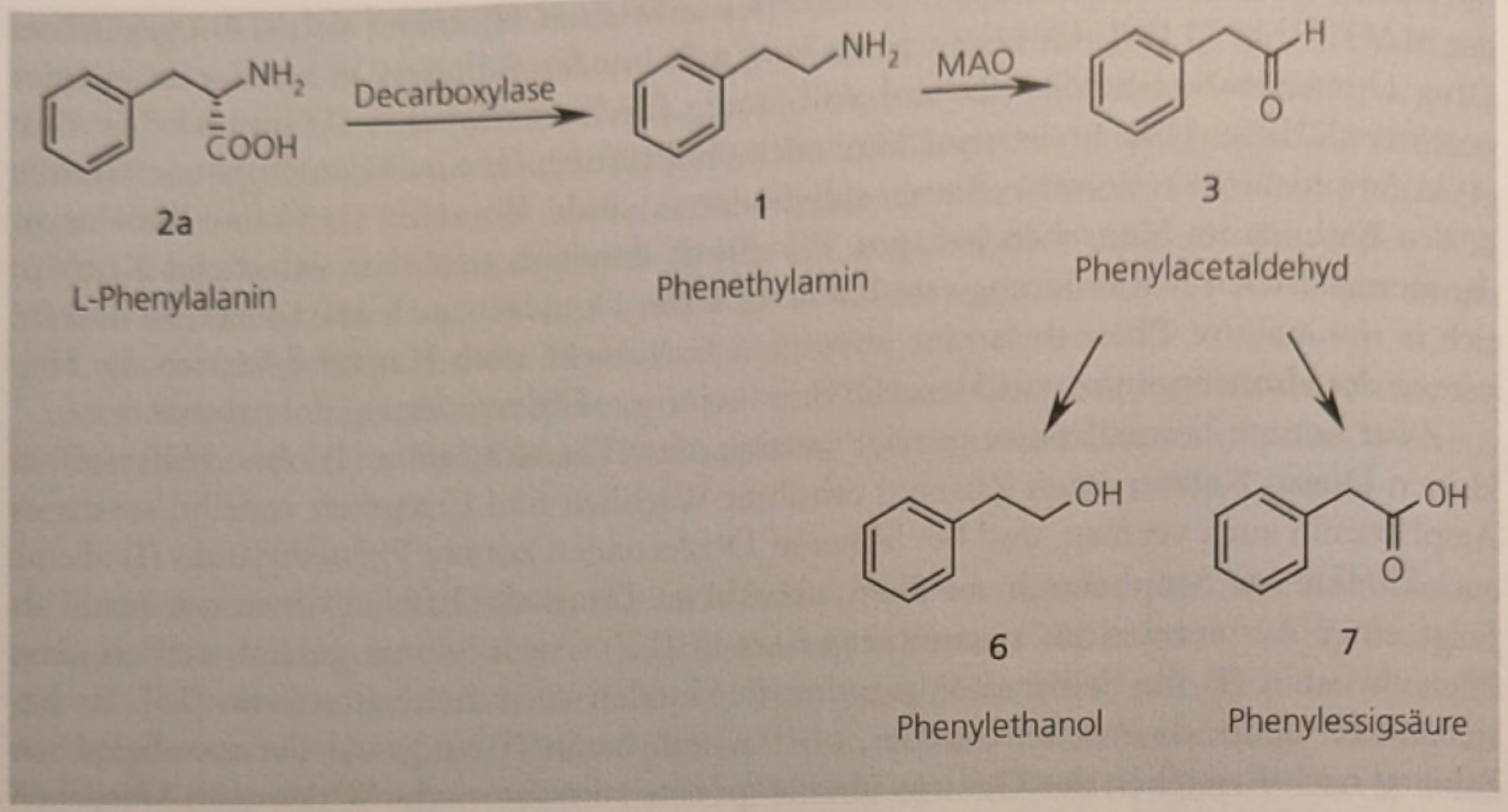


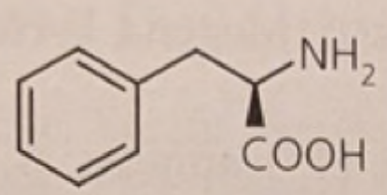
Abb. 2. Vereinfachte Darstellung der Biosynthese von Phenethylamin (**1**) sowie der darauf folgenden Verstoffwechselung (siehe auch 'Biologische Herkunft des Phenethylamins' im Exkurs zu Naturstoffen).

Es wurde argumentiert, zu tiefe Phenethylamin-Konzentrationen im Gehirn könnten ein Grund für das Entstehen von Depression sein [24]. Um die Hypothese zu testen, dass Phenethylamin (**1**) affektive Störungen moduliert, wurde die Konzentration von Phenylessigsäure (**7**), dem Hauptmetabolit von Phenethylamin (**1**), im Plasma und Urin depressiver Personen gemessen [24]. Im Vergleich zu gesunden Personen waren die Konzentrationen deutlich geringer. Dies ließ vermuten, dass niedrige Phenylessigsäure-Konzentrationen im Plasma und Urin als Diagnose der Depression dienen könnten. Weiter zeigten sie, dass mit der Verabreichung des Phenethylamin-Präkursors L-Phenylalanin (**2a**) die Stimmung bei 31 von 40 Patienten positiv beeinflusst wurde.

In einem weiteren Experiment verabreichte man oral während 20–50 Wochen täglich 10–60mg Phenethylamin (**1**), wobei gleichzeitig 10mg Selegilin abgegeben wurde, um einem schnellen Abbau von Phenethylamin (**1**) durch MAO entgegenzuwirken [25]. In 12 von 14 Patienten zeigte Phenethylamin (**1**) eine antidepressive Wirkung. Dies untermauerte die Hypothese der Autoren, dass defizitäre Phenethylamin-Konzentrationen in direktem Zusammenhang zu Depressionen stehen könnten. Die verabreichte Dosis von Phenethylamin (**1**) blieb bei den Probanden konstant. Dies zeigte, dass im Gegensatz zu Amphetamin mit Phenethylamin (**1**) keine Toleranzentwicklung erfolgt. Allerdings bleibt zu ergänzen, dass die alleinige Wirkung von Selegilin nicht in einer Kontrollgruppe geprüft wurde und dass heute in einzelnen Ländern Selegilin auch zur Behandlung von Depressionen eingesetzt wird. Dies stellt die Aussagekraft der klein angelegten Studie zurzeit in Frage.

Interessanterweise zeigt das unnatürliche Enantiomer D-Phenylalanin (**2b**) auch pharmakologische Effekte. Ihm werden ebenfalls antidepressive [26], aber auch analgetische [27] Effekte zugeschrieben. Welcher Mechanismus bzw. welche Targets dabei involviert sind, ist letztlich nicht geklärt. Das Enzym Carbopeptidase, das auch Endorphine abbaut, scheint

dadurch gehemmt zu werden [28]. D-Aminosäuren werden häufig von den eigentlichen Targets (Enzyme, Transporter und andere Proteine) nicht erkannt, was zu einer abnormen Pharmakodynamik führt. Die relevantesten Interaktionsproteine für eine Wirkung einer Aminosäure im ZNS sind die aromatischen Aminosäuretransporter, welche die essenziellen aromatischen Aminosäuren aktiv ins Gehirn transportieren, und die aromatische Aminosäure-Decarboxylase, die Vitamin B6 als Cofaktor benötigt [29].



2b

D-Phenylalanin

Trotz der sehr kurzen Halbwertszeit (aufgrund des schnellen Abbaus durch MAO) hat Phenethylamin (**1**) als endogenes Amin große Aufmerksamkeit erlangt. Der Grund hierfür liegt in seiner Fähigkeit, die catecholaminerge Neurotransmission zu potenzieren [19]. *Fuxe* et al. fanden, dass Phenethylamin (**1**) Dopamin und Norepinephrin aus präsynaptischen Endigungen freisetzt [30]. Das bedeutet, dass es in ihrem Testsystem, ähnlich wie Amphetamin, als Releaser bzw. Revers-Transporter fungierte. Die Erhöhung der motorischen Aktivität in mit einem MAO-Inhibitor behandelten Versuchstieren wurde der erhöhten Freisetzung von Dopamin zugeschrieben [31].

Zum Schluss noch eine populärwissenschaftliche und eher kritisch zu betrachtende Randnotiz zu Phenethylamin (**1**): Mancherorts ist zu lesen, dass Phenethylamin (**1**), das tatsächlich in Kakao-Erzeugnissen vorkommt, beim Essen von Schokolade Glücksgefühle erzeuge und süchtig mache. Ob allerdings die enthaltenen Mengen an Phenethylamin (**1**) wirklich pharmakologisch relevant sind, ist eher zweifelhaft.

Literatur

[1] R. L. Brahmachary, J. Dutta, *Z. Naturforsch.* **1979**, *34C*, 632.
[2] J. Dutta R. L. Brahmachary, *Amer. Natu.* **1981**, *118*, 561.
[3] R. L. Brahmachary, J. Dutta, *Tigerpaper* **1984**, *11*, 18.
[4] Colombo, Spica, *Gazz. Chim. Ital.* **1875**, *5*, 124.
[5] G. Barger, H. Dale, *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[6] E. Jacobsen, A. Wollstein, J. T. Christensen, *Klin. Wschr.* **1938**, *17*, 1580.
[7] A. T. und A. Shulgin, *PiHKAL - A chemical love story*, Bergamon Press: Berkeley CA, USA, **1991**.
[8] http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=383096, **2008**.
[9] http://www.avantlabs.com/forum/index.php?showtopic=21081, **2006**.
[10] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. M. van Rossum, J. A. Hurkmans, *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[11] M. R. Vasko, M. P. Lutz, E. F. Domino, *Psychopharmacologia* **1974**, *36*, 49.

[12] J. M. Saavedra, E. Fischer, *Arzneim. Forsch.* **1970**, *20*, 952.
[13] R. A. Staub, J. C. Gillin, R. J. Wyatt, *Biol. Psychiatry* **1980**, *15*, 429.
[14] D. Reid, A. J. Goudie, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1986**, *24*, 1547.
[15] M. E. Risner, B. E. Jones, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1977**, *6*, 689.
[16] D. B. Vaupel, M. Nozaki, W. R. Martin, L. D. Bright, *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *48*, 431.
[17] T. Nakjima, Y. Kakimoto, I. Sano, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1964**, *143*, 319.
[18] M. E. Wolf, A. D. Mosnaim, *Gen. Pharmacol.* **1983**, *14*, 285.
[19] P. A. Janssen, J. E. Leysen, A. A. Megens, F. H. Awouters, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **1999**, *2*, 229.
[20] L. Lindemann, C. A. Meyer, K. Jeanneau, A. Bradaia, L. Ozmen, H. Bluethmann, B. Bettler, J. G. Wettstein, E. Borroni, J. L. Moreau, M. C. Hoener, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *324*, 948.
[21] J. Bergman, S. Yasar, G. Winger, *Psychopharmacology* **2001**, *159*, 21.
[22] P. R. Paetsch, A. J. Greenshaw, *Neurochem. Res.* **1993**, *18*, 1015.
[23] F. Karoum, M. E. Wolf, A. D. Mosnaim, *Am. J. Ther.* **1997**, *4*, 333.
[24] H. C. Sabelli, J. Fawcett, F. Gusovsky, J. I. Javaid, P. Wynn, J. Edwards, H. Jeffriess, H. Kravitz, *J. Clin. Psychiatry* **1986**, *47*, 66.
[25] H. Sabelli, P. Fink, J. Fawcett, C. Tom, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1996**, *8*, 168.
[26] J. Mann, E. D. Peselow, S. Snyderman, S. Gershon, *Am. J. Psychiatry* **1980**, *137*, 1611.
[27] A. L. Russell, M. F. McCarty, *Med. Hypotheses* **2000**, *55*, 283.
[28] D. W. Christianson, S. Mangani, G. Shoham, W. N. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 12849.
[29] G. F. Combs, *The Vitamins*, Academic Press: San Diego, **2008**.
[30] K. Fuxe, H. Grobecker, J. Jonsson, *Eur. J. Pharmacol.* **1967**, *2*, 202.
[31] C. H. Vanderwolf, T. E. Robinson, B. A. Pappas, *Brain Res.* **1980**, *202*, 65.
[32] PDSP. online K_i-Database NIMH. http://pdsp.med.unc.edu/; 30.10.2012.

Exkurs: Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur

Diffuse Definitionen

Als *Naturstoffe* werden chemische Stoffe bezeichnet, die aus der belebten oder unbelebten Natur gewonnen werden. Der Begriff *Natur* bzw. seine gesellschaftliche Deutung steht im Zusammenhang mit historischen Epochen und füllt ganze Bücher. Der Duden definiert Natur so [1]: „*Die Gesamtheit dessen, was an organischen und anorganischen Erscheinungen ohne Zutun des Menschen existiert oder sich entwickelt. Stoff, Substanz, Materie in allen Erscheinungsformen.*“

Nach dieser Definition gehört Erdöl genauso zu den Naturstoffen wie die zarten Rosenduftkomponenten oder Schlangengifte. Die Definition ist bereits auf dieser Ebene schwammig. Die Begriffsdefinition für „Alkaloide“ ist noch problematischer. Sie verwendet beispielsweise Attribute wie „in der Natur vorkommende, nicht allgemein verbreitete Verbindungen mit einem oder mehreren Stickstoffatomen im Molekül“ [2]. Der basischen Natur vieler Vertreter verdankt die Gruppe ihren Namen, abgeleitet von „alkaliähnlich“ [2]. In anderen Definitionen werden sogar nur Pflanzeninhaltsstoffe als Alkaloide bezeichnet. Es gibt mehr Ausnahmen als Regeln: So werden z.B. tierische Inhaltsstoffe, nichtbasische Alkaloide mit Säureamid-Struktur, quartäre Ammonium-Verbindungen, Lactame und *N*-Oxid-Derivate auch als Alkaloide aufgeführt. Eine Abgrenzung zu anderen *N*-haltigen Naturstoffen ist schwierig: Biogene Amine, Pyrazine, Pterine, Vitamine und deren Derivate sowie Aminozucker und Antibiotika werden im Allgemeinen nicht zu den Alkaloiden gezählt. Sonderfälle bestimmen schließlich die Einteilungen, die letztendlich willkürlich und je nach Autor und dem Stand der Forschung mehr oder weniger weit gefasst sind.

Die Zahl der bis heute beschriebenen Alkaloide liegt bei über 12000 [2]. Alkaloide sind häufig biologisch aktiv, was schon seit Jahrtausenden genutzt wurde. Wie beim Opium, das zu den ältesten Arzneimitteln gehört [2], wobei hier die Grenze zum Genussmittel fließend ist. Coca, Tee, Kakao und Tabak wurden seit prähistorischer Zeit als Genussmittel verwendet [2].

Ob Pfeilgift oder Medizin, meist kamen Wirkstoffgemische aus Pflanzen, wörtlich „Drogen“, zum Einsatz. Der Begriff „Droge“ als Bezeichnung für pharmazeutisch wirksame Substanzen stammt etymologisch aus dem Niederländischen (*droog*, dt.: trocken). Der Duden definiert ihn wie folgt „durch Trocknen haltbar gemachter pflanzlicher oder tierischer Stoff, der als Arznei-, Gewürzmittel und für technische Zwecke verwendet wird“ [1].

Dieser Exkurs befasst sich mit Substanzen, die *ohne* menschlichen Einfluss entstanden sind und eine Phenethylamin-Struktur enthalten. Viele weitere mögliche Verbindungen, die durch den Metabolismus in Mensch, Tier oder Pflanze entstehen, sind bisher wenig oder gar nicht erforscht. Der Fokus richtet sich auf die Stoffe aus der Natur, die einen aromatischen Ring aufweisen.

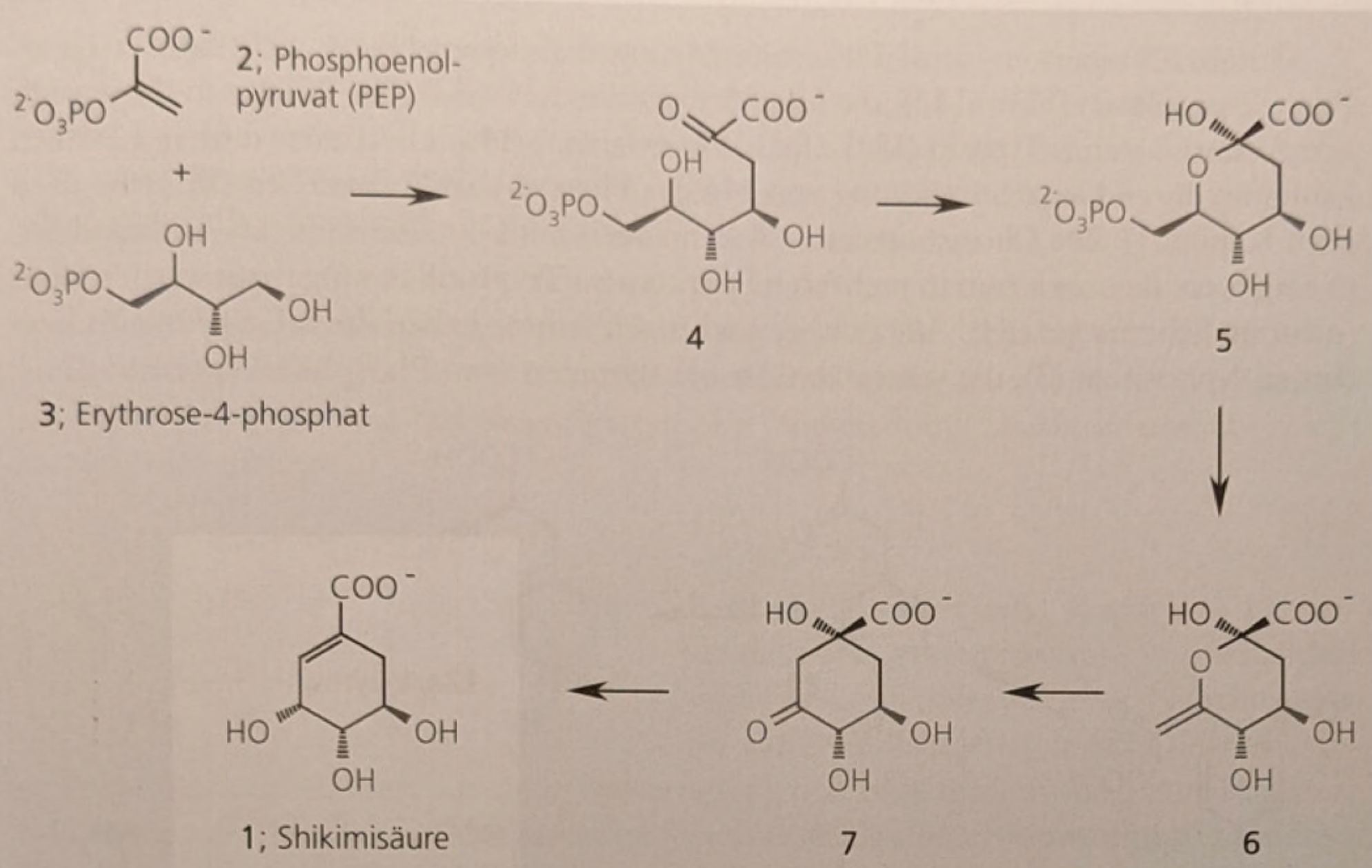
Der Begriff „Phenethylamine“ ist diffus, stellt sich hier doch die Frage, ob damit Derivate gemeint sind, die dem 2-Phenethylamin *gleichen*. Der Begriff „gleichen“ ist wiederum abhängig von der Sichtweise. Das Spektrum der betrachteten Phenethylamine erweitert sich folglich massiv, je mehr Substitutionen miteinbezogen werden. Zieht man *N*-Substituenten in Betracht, so stellt sich daraus beispielsweise die Frage nach rigidisierten Derivaten wie z. B. den Tetrahydroisochinolinen, einer enorm verbreiteten Naturstoffklasse. Auch in den Indolen und somit den Tryptaminderivaten findet man gewissermaßen eine abgewandelte Phenethylaminstruktur, und schließlich sogar in Morphin und LSD.

Mit dem Begriff „Arylalkylamine“ lassen sich noch mehr Derivate einschließen, denn mit ihm kommen beispielsweise auch all die Verbindungen mit Benzylamin- oder 3-Arylpropylamin-Struktur hinzu. Vielleicht wäre der Begriff „(Hetero)Arylethylamine“ etwas präziser. Umgangssprachlich hat sich jedoch einfach „Phenethylamine“ durchgesetzt, und damit werden primär die dem Phenethylamin wie auch dem Amphetamin gleichenden Verbindungen und all ihre Derivate eingeschlossen.

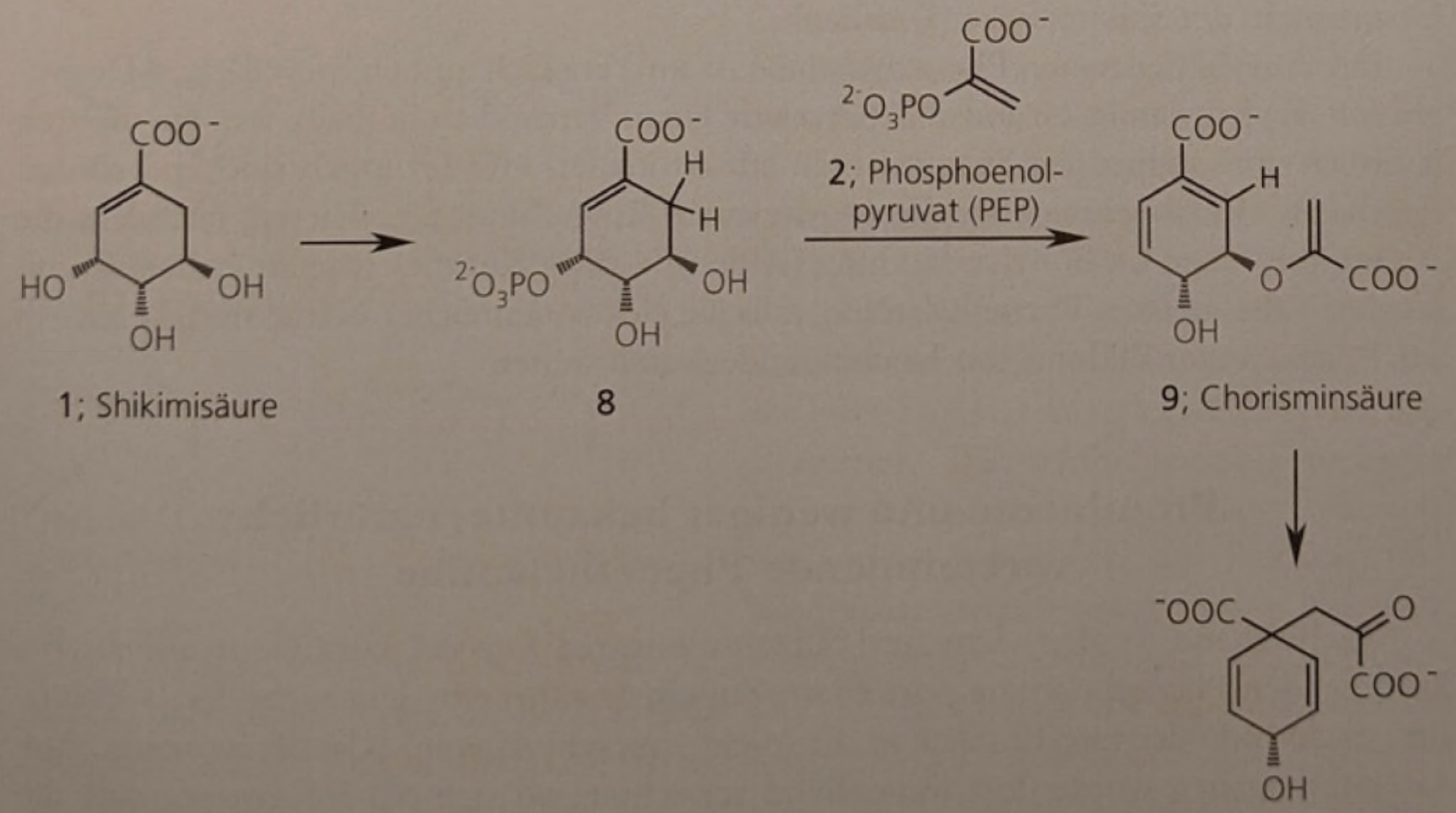
Die Abzweigungen (Polycyclen, Kettenlänge, etc.) sind mannigfaltig, darum fällt der Fokus primär auf Substanzen mit einer Ethyl-Einheit, eingespannt zwischen einem Aromaten oder Heteroaromaten und einer Aminogruppe. Dabei fällt die Variation am Aromaten am schwersten ins Gewicht; heteroaromatische Substanzen wurden eher als Repräsentanten ihrer eigenständigen Klassen aufgezeigt.

Biologische Herkunft des Phenethylamins: Ein Lob auf die Shikimisäure

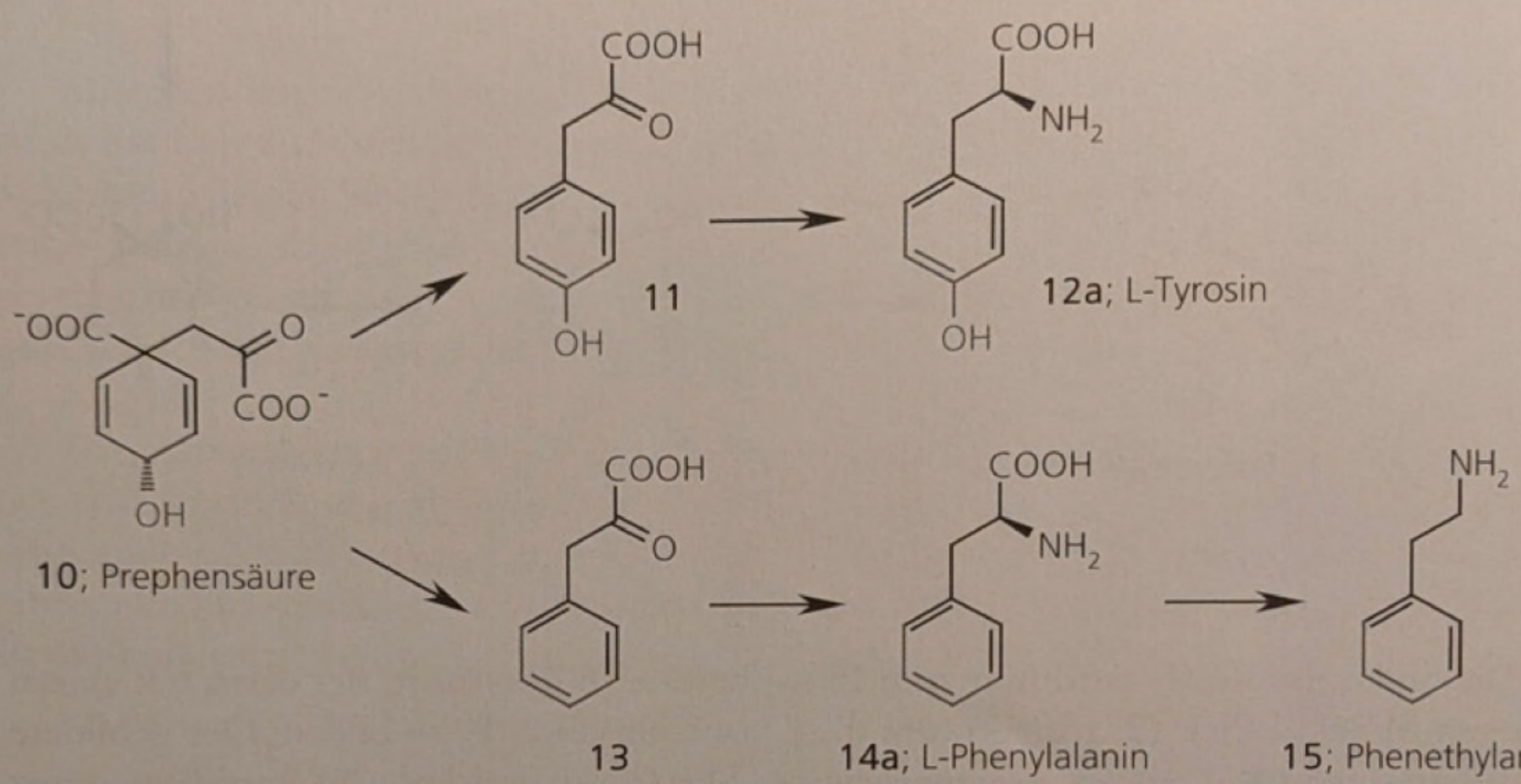
Obwohl Säugetiere – und damit auch wir Menschen – beachtliche Mengen an Phenethylamin-Derivaten benötigen und diese als Hormone und Neurotransmitter eine zentrale Rolle im Proteinhaushalt spielen, so sind wir doch nicht in der Lage, Phenylringe im Körper aufzubauen. Man zählt die aromatischen Aminosäuren zu den essentiellen Aminosäuren, weil sie unsere Quelle für Aromaten darstellen. Doch woher stammen die Phenylringe in unserer Nahrung? Sie sind allesamt pflanzlichen Ursprungs [3, 4]. Somit müssen wir entweder die Pflanzen selbst essen oder eben die Tiere, die vorher die Pflanzen gefressen haben. Die Pflanzen verfügen über einen raffinierten Biosyntheseweg, von dem die ganze belebte Welt profitiert: den Shikimisäureweg. Ausgangspunkt für die Herstellung der Shikimisäure (**1**) sind der C3-Körper Phosphoenolpyruvat (**2**, PEP), der aus der Glycolyse stammt, und der C4-Körper Erythrose-4-phosphat (**3**) aus dem Pentosephosphatweg. Das folgende Schema zeigt, wie aus dem C3- und dem C4-Körper ein cyclisches Halbacetal mit sieben Kohlenstoffen (**5**) gebildet wird, das über eine Phosphatabspaltung und eine Umlagerung den Cyclohexenring der Shikimisäure (**1**) bildet.



Die Shikimisäure (**1**) wird nun zum Phosphatester **8** überführt, der dann mit einem weiteren Molekül PEP (**2**) reagiert, um die Chorisminsäure (**9**) zu bilden. Der gebildete Phosphatester in **8** dient als Abgangsgruppe. Die Chorisminsäure (**9**) unterliegt selbst auch wieder einer intramolekularen Claisen-Umlagerung und bildet durch Chorismat-Mutase die Prephensäure (**10**).



Durch Eliminations- und Decarboxylierungsreaktionen bilden sich dann α-Keto-Phenylessigsäuren (**11** und **13**), die über Aminotransferasen in der Pflanze in die jeweiligen Aminosäuren L-Tyrosin (**12a**) und L-Phenylalanin (**14a**) überführt werden. Letztlich kann nun durch Decarboxylierung von **14a** das Phenethylamin entstehen (**15**; siehe dazu auch Kapitel 1). Die Chorisminsäure (**9**) kann auch mit Glutaminsäure zu Anthranilsäure reagieren, die wiederum in mehreren Schritten zu Tryptophan umgebaut werden kann (nicht im Schema gezeigt). Alle grau gezeichneten Atome haben ihren Ursprung im Erythrose-4-phosphat (**3**), die schwarzen Atome stammen vom Phosphoenolpyruvat (**2**).

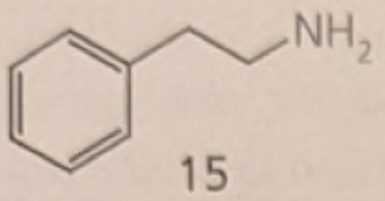


Damit stellen wir fest, dass alle aromatischen Alkaloide und jedes Molekül Serotonin oder Dopamin (**29**), die allesamt einen Phenyl- oder einen Indolring enthalten, ihren Ursprung in der Shikimisäure (**1**) haben!

Die Anzahl der reinen Phenethylamine ist im Vergleich zu heterocyclischen Derivaten mit Arylethylamin-Grundstruktur relativ klein. Vermutlich deshalb, weil die meisten natürlich vorkommenden Substituenten am Aromaten HO-Gruppen sind und so den Aromaten elektronenreich machen sowie einen Ringschluss favorisieren, nachdem die Amine mit einer Carbonylverbindung (Aldehyde oder Ketone) reagiert haben. Somit reagieren die meisten Phenethylamine, falls sie elektronenreicher Natur sind, bereits in der Pflanze unter Bildung von Isochinolinderivaten weiter.

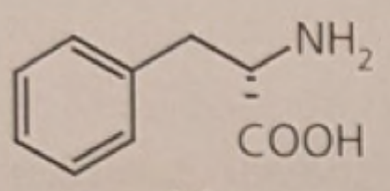
Prominente und weniger bekannte, natürlich vorkommende Phenethylamine

Nachstehend werden, dem Aryl-Substitutionsgrad folgend, kurz die natürlich vorkommenden Phenethylamine porträtiert. Zudem gewährt eine Übersicht der Isochinolin- sowie Indolderivate Einblick in die (nicht abgeschlossenen) Klassifizierungen. Auf Literaturangaben wurde dort weitgehend verzichtet, wo sich die Information auf die Kapitel in diesem Buch bezieht. Sie findet sich demnach detailliert in den Kapiteln, auf welche an den entsprechenden Stellen verwiesen wird.

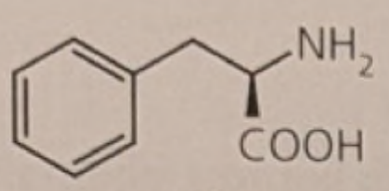


15

Phenethylamin (siehe Kapitel 1) Das biogene Amin Phenethylamin (2-Phenethylamin oder β-Phenethylamin) kommt in Kakaobohnen, im Gehirn von Mensch und Tier sowie im Urin von Raubkatzen vor. Phenethylamin (**15**) entsteht durch Decarboxylierung von Phenylalanin (**14**) und wird rasch durch die Monoaminoxidase (MAO)-B abgebaut. Im Gehirn vermag es ähnlich wie Amphetamin an Monoamintransportern als Releaser von Norepinephrin und Dopamin (**29**) zu fungieren, ohne dabei – wohl wegen seiner metabolischen Labilität – *in vivo* eine stimulierende Wirkung zu haben. Es werden ihm antidepressive Eigenschaften zugeschrieben. Es fungiert somit als Modulator, aber nicht als Neurotransmitter.

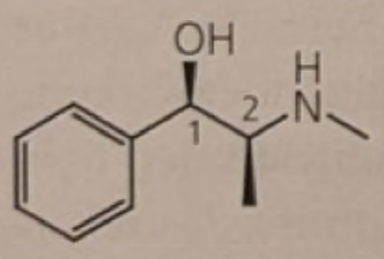


14a

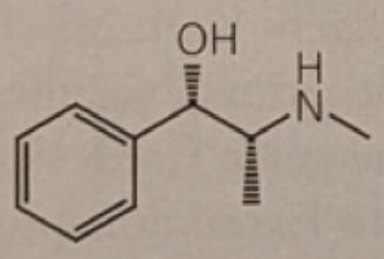


14b

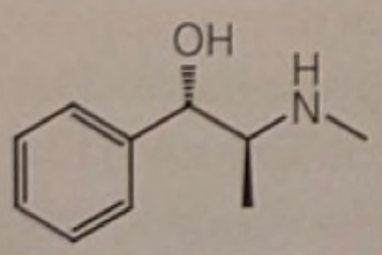
L-Phenylalanin (siehe Kapitel 1) Die essentielle Aminosäure kommt in pflanzlicher und tierischer proteinreicher Nahrung vor. Sie kann von Säugetieren nicht selbst hergestellt werden und stammt aus dem vorher erwähnten Shikimisäure-Weg von Pflanzen. L-Phenylalanin (**14a**) ist die biochemische Vorstufe zu den Neurotransmittern Dopamin (**29**), Norepinephrin (**31**) und Epinephrin (**32**), ist aber auch beim Aufbau von Proteinen wichtig. Das natürlich vorkommende L-Phenylalanin (**14a**, *S*-Phenylalanin) schmeckt bitter, während das synthetische D-Phenylalanin (**14b**, *R*-Phenylalanin) einen süßen Geschmackseindruck hinterlässt. Interessanterweise zeigt das unnatürliche D-Phenylalanin (**14b**) selbst auch pharmakologische Effekte. Es werden ihm ebenfalls antidepressive Wirkungen zugeschrieben (siehe auch [5]). In der Leber kann L-Phenylalanin auch am Aromaten hydroxyliert werden, wodurch die Aminosäure Tyrosin (**12a**) entsteht.



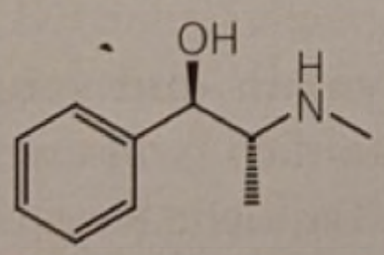
16a; (-)-[1*R*,2*S*]-Ephedrin



16b; (+)-[1*S*,2*R*]-Ephedrin

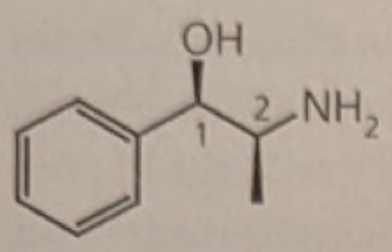


16c; (+)-[1*S*,2*S*]-Pseudoephedrin

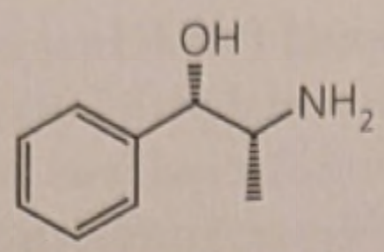


16d; (-)-[1*R*,2*R*]-Pseudoephedrin

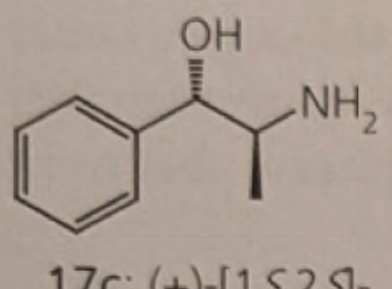
Ephedrine (siehe Kapitel 3.5) Die *Ephedra*-Alkaloide kommen in mehreren Pflanzen vor. Bekannteste Vertreter ist die Familie der Meerträubelgewächse (*Ephedraceae*), wovon sich der Name ableitet. Es kommt auch im Blauen Eisenhut (*Aconitum napellus*), der Eibe (*Taxus baccata*) und im Kath-Strauch (*Catha edulis*) vor. Aufgrund der zwei Stereozentren existieren vier Stereoisomere. Ihre Affinitäten zu adrenergen α- und β-Rezeptoren sind relativ schwach. Sie wirken vor allem als Releaser und Wiederaufnahmehemmer am Norepinephrin-Transporter und haben somit als indirekte Sympathomimetika blutdrucksteigernde, herzstimulierende, bronchienerweiternde, aufputschende und appetithemmende Eigenschaften [2]. Das synthetische Ephedrin-Stereoisomer **16b** ist schwächer wirksam als das natürlich vorkommende **16a**. Von den Pseudoephedrinen kommt die (+)-[1*S*,2*S*]-Form **16c** natürlich vor, die (–)-[1*R*,2*R*]-Form **16d** wird hingegen synthetisch gewonnen.



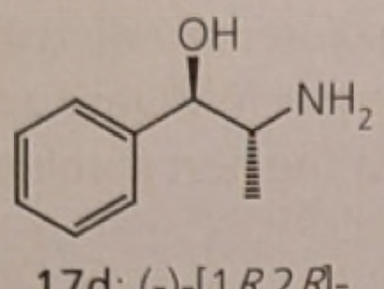
17a; (-)-[1*R*,2*S*]-Norephedrin



17b; (+)-[1*S*,2*R*]-Norephedrin

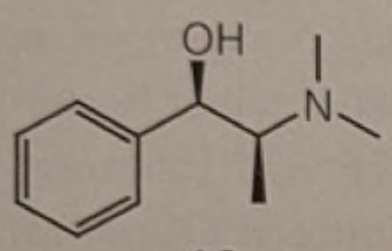


17c; (+)-[1*S*,2*S*]-Pseudonorephedrin (= (+)-Cathin)



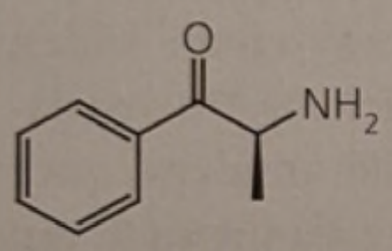
17d; (-)-[1*R*,2*R*]-Pseudonorephedrin (= (-)-Cathin)

Norephedrine (siehe Kapitel 3.5) Das Entfernen der *N*-Methylgruppe der vier Stereoisomere von Ephedrin führt zu den vier stereoisomeren Norephedrinen **17a-d** (das Präfix Nor bedeutet *N* ohne Rest). **17a** wird als (–)-Norephedrin, **17b** als (+)-Norephedrin, **17c** als (+)-Cathin oder (+)-Pseudonorephedrin und **17d** als (–)-Cathin oder (–)-Pseudonorephedrin bezeichnet.

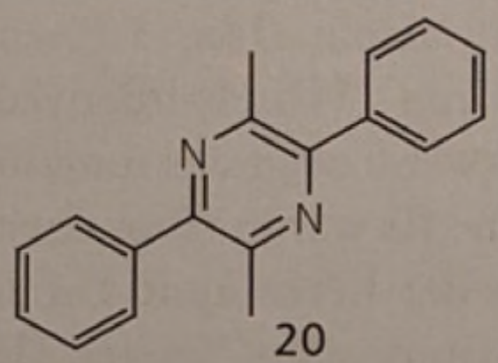


18

***N*-Methylephedrin** (**18**) kommt ebenfalls in *Ephedra* natürlich vor. Es wurde als broncholytisches Agens geprüft und wird heute bei Erkältungskrankheiten und als Behandlungsmittel von Husten eingesetzt.

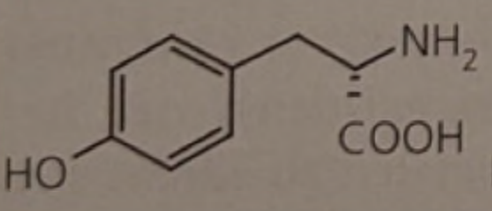


19; (-)-*S*-Cathinon

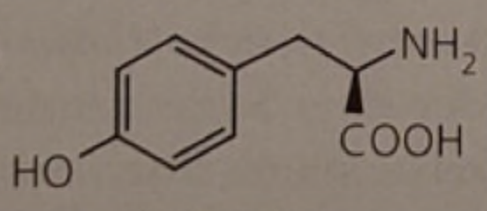


20

***S*-Cathinon** (**19**, siehe Kapitel 3.5) kommt vor allem in den Blättern und jungen Zweigen des Kath-Strauches (*Catha edulis*) vor. Die Wirkweise ist ähnlich dem Ephedrin (**16a**). Auf der Arabischen Halbinsel und am Horn von Afrika werden die Blätter und die jungen Zweige als Rauschmittel verwendet. Gesteigerte Libido und Leistungsbereitschaft sowie Euphorie und Redseligkeig sind typische Effekte. Bei gewohnheitsmäßigem Kath-Missbrauch herrscht Apathie vor [2]. Dass Cathinon (**19**) das eigentliche Wirkprinzip für die stimulierende Wirkung der Pflanze ist, wurde erst 1981 entdeckt. Diese späte Entdeckung könnte an den üblichen Isolierungsmethoden gelegen haben. Beim Extraktionsprozess kommt das relativ unbeständige α-Aminoketon mit Säuren, Basen und Luftsauerstoff in Kontakt und dimerisiert zu einem Diphenylpyrazin (**20**) [2].



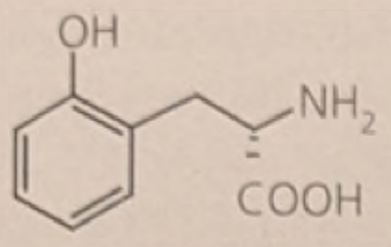
12a; (L)-*S*-Tyr



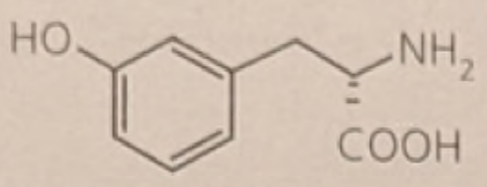
12b; (D)-*R*-Tyr

Tyrosin und seine Regioisomere. Das natürlich vorkommende L-Tyrosin (**12a**; L-Tyr, siehe Kapitel 6.3.1) ist für den Menschen eine nicht-essentielle Aminosäure, da sie aus dem essentiellen L-Phenylalanin (**14a**) hergestellt werden kann. Es wurde 1860 von *Justus von Liebig* aus Käse isoliert (gr. τυρος, sprich *tyros*, dt.: Käse). L-Tyr (**12a**) ist fast geschmacklos oder leicht bitter, wohingegen das synthetische D-Tyr (**12b**) eher süß schmeckt.

Nebst L-Tyrosin (**12a**) kommen in der Natur die Regioisomere *meta*- und *ortho*-Tyrosin (**21** und **22**) vor. Sie entstehen aus L-Phenylalanin (**14a**) durch Hydroxylierung mit freien Radikalen unter Bedingungen von oxidativem Stress [6]. Wie im Kapitel 7.5.1 beschrie-

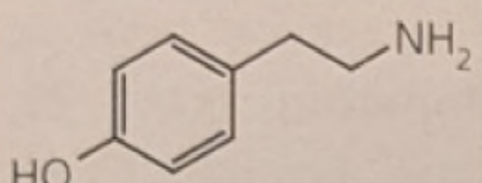


21; (L)-*S-ortho*-Tyr



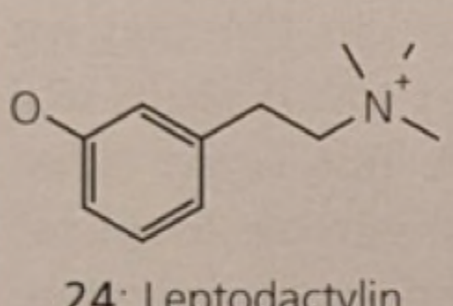
22; (L)-*S-meta*-Tyr

ben, kann Tyrosin (**12a**) sowohl decarboxyliert als auch am Aromaten hydroxyliert werden. Somit ist es Vorstufe von Tyramin (**23**), Dopamin (**29**), Norepinephrin (**31**) und Epinephrin (**32**).

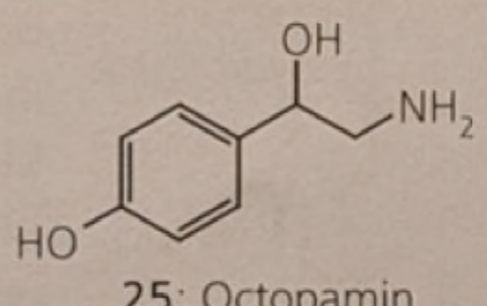


23

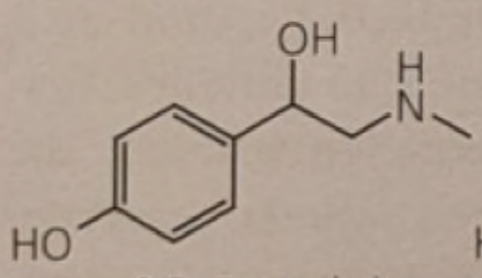
Tyramin (siehe Kapitel 6.3.1) Als Decarboxylierungsprodukt von Tyrosin (**12a**) kommt Tyramin (**23**) in vielen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln vor: Der prominenteste Vertreter ist gleichzeitig der Namensgeber: Käse (gr. τυρος, sprich *tyros*, dt.: Käse), Schokolade, Bier, Rotwein, Salami, Soja-Produkte, Hefeextrakt, Avocados und viele mehr. Das biogene Amin Tyramin (**23**) wird durch den Norepinephrin-Transporter (NET) ins Zellinnere transportiert, wo es schnell durch die MAO abgebaut wird und daher nahezu keine Wirkung im Menschen hat. In Kombination mit MAO-Hemmern wirkt es als indirektes Sympathomimetikum und setzt so in der Peripherie Norepinephrin frei, was zu schweren Kopfschmerzen bis hin zu einer lebensbedrohlichen Blutdrucksteigerung führen kann (siehe auch Exkurs Aminoxidasen). Man spricht vom „Cheese-Effekt". Tyramin (**23**) ist zudem ein endogener Ligand am Trace-Amin-Rezeptor (TAAR). In Insekten gilt es als Botenstoff im Nervensystem.



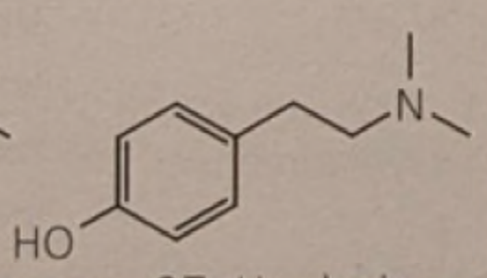
24; Leptodactylin



25; Octopamin



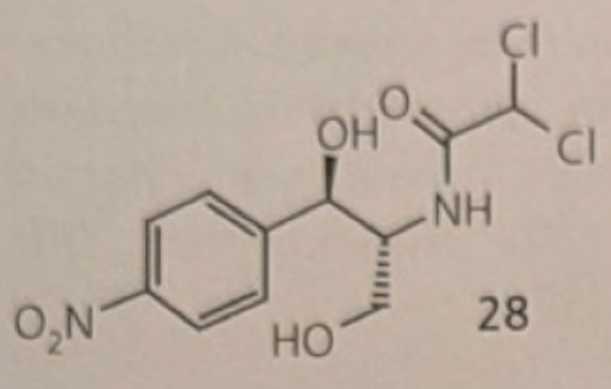
26; Synephrin



27; Hordenin

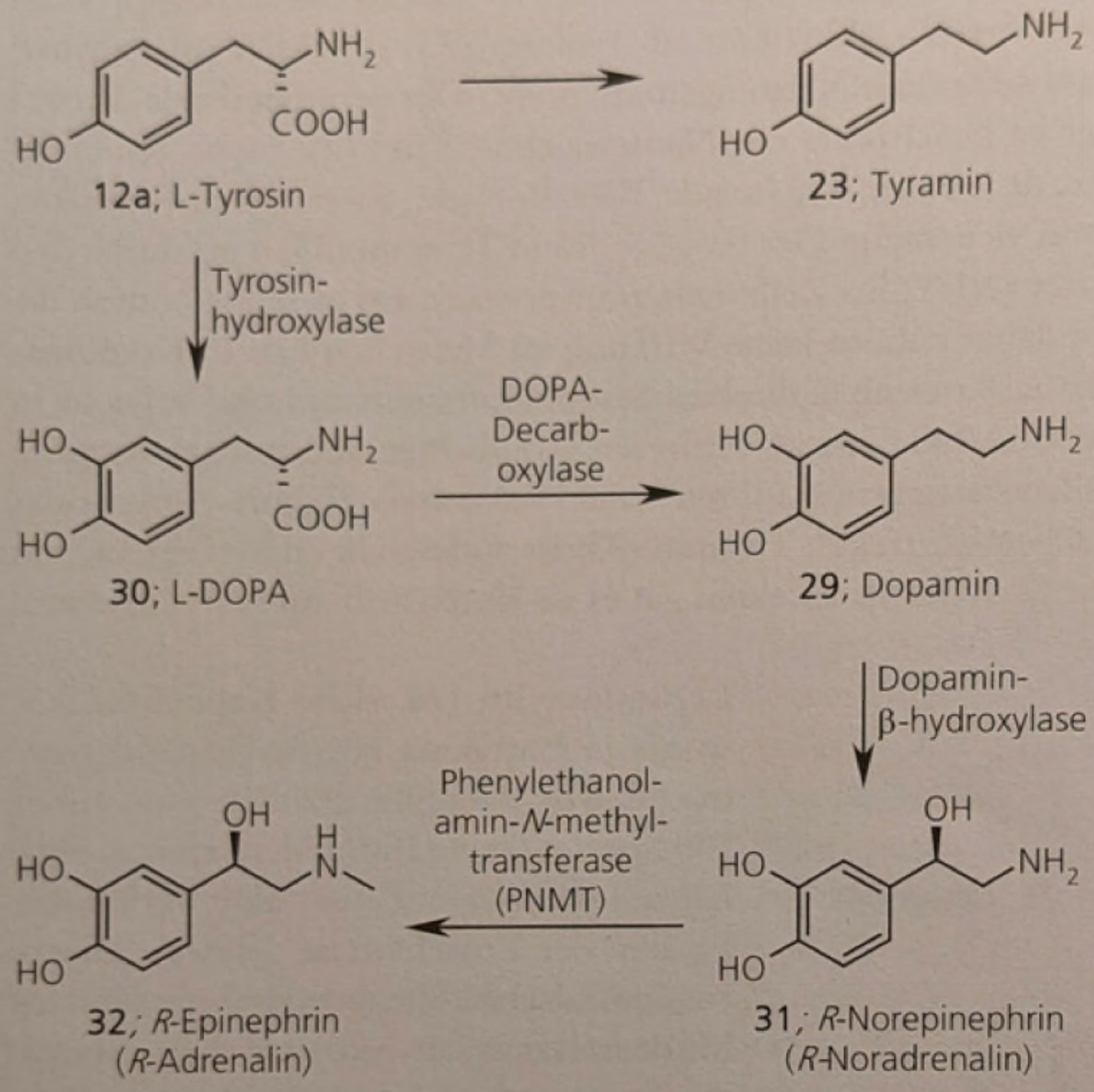
Leptodactylin (24, siehe Kapitel 6.2.3.3) wurde in Extrakten aus frischen oder getrockneten Amphibienhäuten von über 140 Spezies (keine Bufoniden) identifiziert. *Leptodactylidae* nennt man eine verbreitete Familie der Froschlurche (*Anura*). Dieses zwitterionische Phenethylamin wirkt als Muskelrelaxans am nicotinischen Acetylcholinrezeptor und ist oral nicht verfügbar. **Octopamin** (**25**, siehe Kapitel 6.3.1) wurde in den Speicheldrüsen von Kraken isoliert. Es wirkt im Nervensystem von Insekten, Spinnen, Schnecken und Krustentieren als Neurotransmitter und Modulator. Es wird im Internet seiner sympathomimetischen Effekte wegen auch als Diätmittel angepriesen. **Synephrin** (**26**, siehe Kapitel 6.3.1) findet sich in der Natur in verschiedenen Pflanzen, dies vor allem in *Citrus*-Arten, und besonders in der Bitterorange (*Citrus aurantium*). Etliche Einträge im Internet preisen Synephrin (**26**), ähnlich wie Ephedrin, als leistungssteigerndes und fettverbrennendes Mittel an. Es wirkt als α-Sympathomimetikum und als β_3-Agonist [7, 8]. **Hordenin** (**27**, siehe Kapitel 6.3.1) kommt in verschiedenen Pflanzen vor. Es zeigt ähnlich wie Ephdrin und Tyramin (**23**) eine blutdrucksteigernde Wirkung. Bei Heuschrecken wirkt es als Frasshemmer [52].

Chloramphenicol (**28**) ist ein seit den 1950er Jahren verwendetes und weit verbreitetes Antibiotikum. Es wurde aus dem Bakterium *Streptomyces venezuelae* isoliert und findet heutzutage wegen seiner Nebenwirkungen (mögliche Knochenmarksdepression) nur



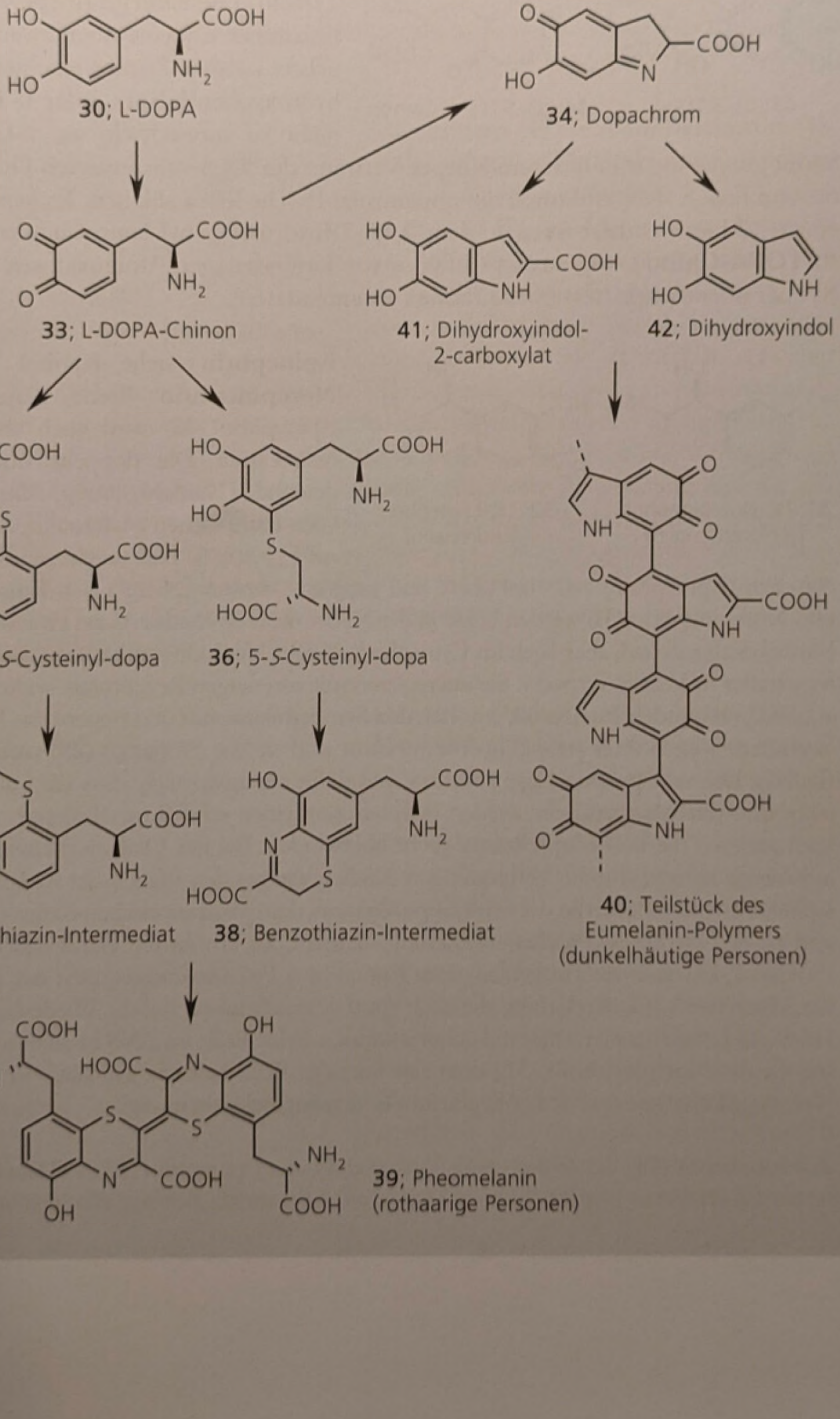
28

noch selten Verwendung [9]. Zudem ist Chloramphenicol (**28**) einer der wenigen Naturstoffe, die eine Nitrogruppe enthalten.

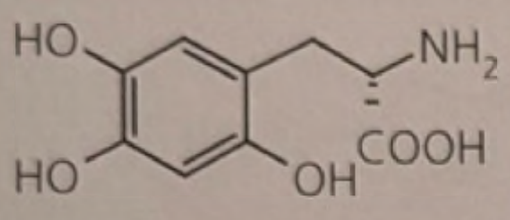


Dopamin (DA, **29**, siehe Kapitel 7.5.1). Der Name leitet sich von **D**ihydr**o**xy-**P**henethyl**amin** ab. Der Neurotransmitter aus der Gruppe der Catecholamine kommt in verschiedenen Hirnarealen von Säugetieren vor. Die *Substanzia nigra* (schwarze Substanz) ist besonders reich an DA und hat ihr Farbe deshalb, weil DA mit seiner *ortho*-Dihydroxy-Struktur sehr oxidationsempfindlich ist, und sich leicht in chinoide Systeme umwandelt, die sich dunkel färben. DA bindet an fünf Rezeptorsubtypen (D_1-D_5) und reguliert viele Vorgänge im Gehirn, die entscheidende Rollen für die mentale und physische Gesundheit des Menschen spielen. Es hat Einfluss auf Emotionen wie Freude, Genuss oder Lust und wird deshalb auch als Botenstoff des Belohnungssystems bezeichnet. DA hat im ZNS (Mittel-, Zwischen-, und Großhirn) nicht nur Einfluss auf emotionale Vorgänge, sondern koordiniert auch Bewegungsabläufe und ist im vegetativen Nervensystem für die Durchblutung von inneren Organen verantwortlich. Verschiedene Krankheitsbilder wie Schizophrenie, *Parkinson*, erektile Dysfunktion oder das Restless-Legs-Syndrom werden mit DA in Zusammenhang gebracht. DA steht auch in Beziehung zu Suchtverhalten: Stimulanzien wie Amphetamin erzielen ihre Wirkung primär durch die Freisetzung von DA (und Norepinephrin), weshalb sie auch als indirekte Dopamin-Agonisten bezeichnet werden. Dadurch wird das Suchtpotenzial dieser Stoffe begründet. DA wird auch indirekt für die Abhängigkeit von Opioiden, Benzodiazepinen, Nikotin u.a. verantwortlich gemacht. Es ist ein Zwischenprodukt in der Biosynthese von Norepinephrin (Noradrenalin; **3**) und Epinephrin (**41**).

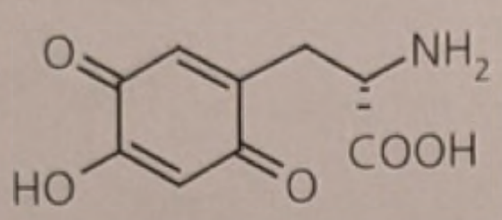
L-DOPA und die Pfade der Melanine. Eine zentrale Zwischenstufe bei der Catecholamin-Biosynthese spielt die Aminosäure L-DOPA (**30**, siehe Kapitel 7.5.1) Sie ist bis heute noch das wichtigste Medikament zur Behandlung von Morbus *Parkinson.* L-DOPA (**30**) spielt auch eine Schlüsselrolle bei der Hautpigmentierung. Dabei bilden sich, wie aus dem nachfolgenden Schema zu erkennen ist, via DOPA-Chinon (**33**) einerseits Dopachrom (**34**) und anderseits Thioderivate (**35** und **36**) des L-DOPA (**30**), die zu Benzothiazinen (**37** und **38**) cyclisieren. Polymere, die daraus entstehen, nennt man



Pheomelanine (**39**). Sie sind von rötlicher Farbe und kommen bei rothaarigen Personen häufiger vor. Diese eher kleinen Polymere können UV-Strahlen weniger effizient als die Eumelanine (**40**) abhalten. Das erklärt, warum Rothaarige tendenziell schneller einen Sonnenbrand bekommen als Dunkelhäutige. Bei den Letzteren werden *via* Dopachrom (**34**) und nachfolgender Polymerisation der Indolderivate (**39** und **40**) vermehrt sogenannte Eumelanine (**40**) gebildet [10-14].

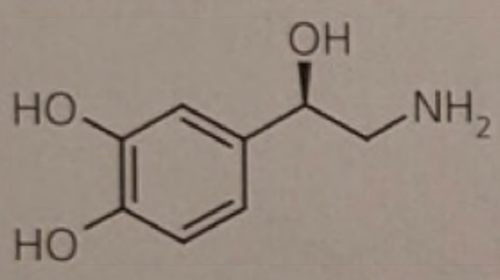


43; (L)-*S*-TOPA

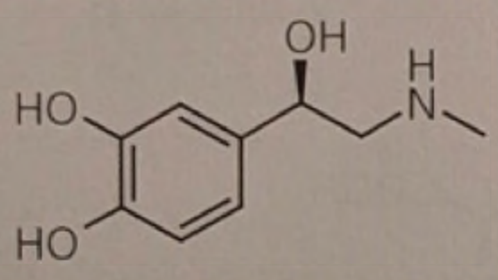


44; (L)-*S*-TOPA-Chinon

Tyrosin (**12a**) kann im Körper mittels kupferhaltiger Enzyme noch zweifach hydroxyliert werden. Daraus resultiert 2,4,5-Trihydroxyphenylalanin, oder **L-TOPA** (**43**), nicht zu verwechseln mit L-DOPA (**30**). Somit gibt es sogar in unserem Körper Vertreter der 2,4,5-substituierten Phenethylamine, von denen sich strukturell die potentesten Psychedelika ableiten. Es kann weiter zu einem Chinon oxidiert werden, dem 2,4,5-Trihydroxyphenylalanin-Chinon oder TPQ (**L-TOPA-Chinon**, **44**), das als Cofaktor von kupferhaltigen Aminoxidasen in unserem Körper unentbehrlich ist (Siehe Exkurs Aminoxidasen).



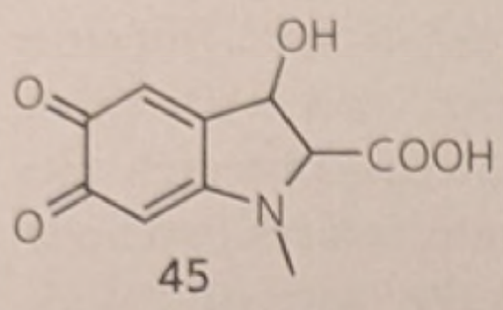
31; (*R*)-Norepinephrin (*R*-Noradrenalin)



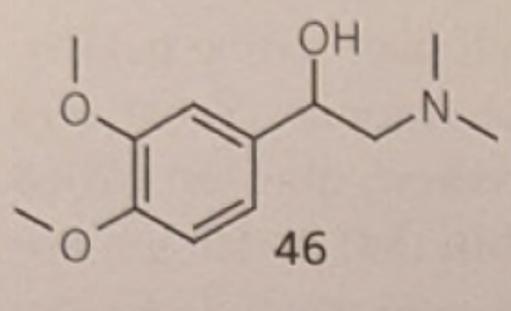
32; (*R*)-Epinephrin (*R*-Adrenalin)

Epinephrin (siehe Kapitel 7.5.3) **und Norepinephrin** (siehe Kapitel 7.5.2). Epinephrin (**32**) wird auch als Adrenalin bezeichnet. Die doppelte und gleichbedeutende Namensgebung rührt einerseits vom Lateinischen (Adrenalin; *ad* „bei" und *renes* „Niere"), und andererseits vom Griechischen (Epinephrin; επι = *epi* „bei" und νεφρός = *nephros* „Niere") her. Epinephrin (**32**) und Norepinephrin (**31**) werden beide in der Nebenniere synthetisiert und als Hormon in die Blutbahn abgegeben, aber auch im Cytosol adrenerger Neurone synthetisiert und als Neurotransmitter in Vesikel verpackt. Sie interagieren mit adrenergen Rezeptoren, wirken gefäßverengend und blutdrucksteigernd, erhöhen den Sympathikustonus und steuern das *Fight-or-flight*-Verhalten. Wegen ihrer *ortho*-Dihydroxystruktur sind sie wie Dopamin (**29**) oxidationsempfindlich. Die sehr polaren Eigenschaften sind dafür verantwortlich, dass die Catecholamine nicht oral verfügbar sind. Sie werden dadurch zum einen schnell metabolisiert und können zum anderen die Blut-Hirnschranke nicht überwinden. Bei der Oxidation entstehen häufig indolartige heterocyclische Verbindungen, ähnlich wie bei den Pfaden der Melanine gezeigt. Epinephrin (**32**) ist auch an der Schweißproduktion, dem pilomotorischen Reflex (Gänsehaut) und an der Mydriasis (Pupillenerweiterung) beteiligt. Es erhöht die Herzfrequenz und den Blutdruck, erweitert die Bronchien, setzt Energie aus Fett frei und reguliert das Bereitstellen der Muskelkraft. Eigenschaften, die auch (notfall-)medizinisch für die Wiederbelebung von Herz und Lunge bei Herzstillstand genutzt werden. Seine Rolle im ZNS ist nicht so gut geklärt wie die des Norepinephrins (**31**), dem eine wichtige Rolle beim Schlaf-Wach-Rhythmus, der Nahrungsaufnahme und dem Allgemeinbefinden zugeschrieben wird.

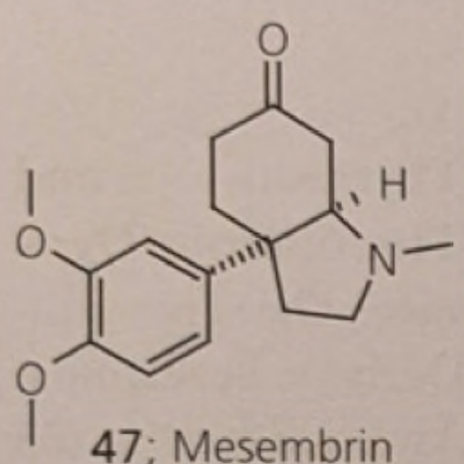
Adrenochrom (**45**), das *In-vivo*-Oxidationsprodukt von Epinephrin (**32**), soll laut der umstrittenen wie veralteten „Adrenochrom-Hypothese" verantwortlich sein für Schizophrenie und

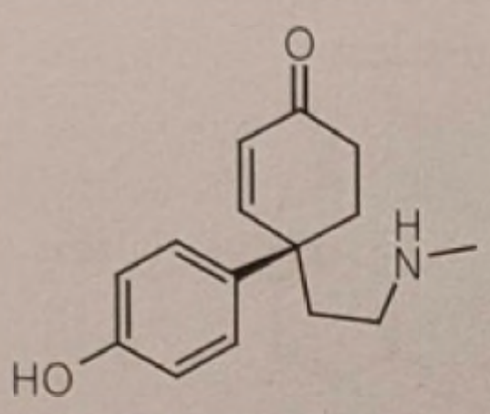

45

andere mentale Krankheiten (siehe auch „Populäre Katalyse" im Kapitel 8.4.1.4). Unklar ist, ob es überhaupt, wie beispielsweise im Film *Fear and Loathing in Las Vegas*, als psychotrope Substanz klassifiziert werden kann.

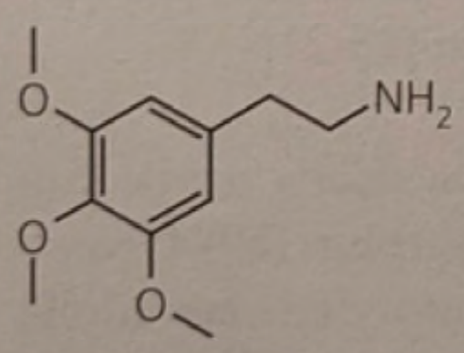

46

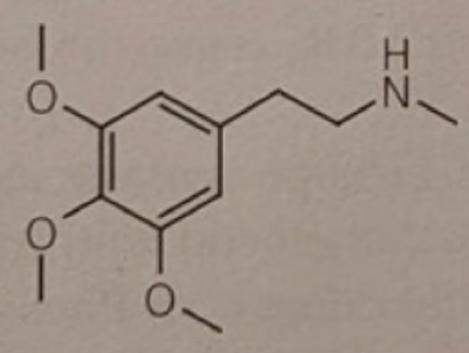
Macromerin (**46**, siehe Kapitel 7.5.4.1). Dieser Naturstoff wurde in diversen Kakteen (*Coryphantha macromeris, C.* v. *runyonii, C. elephantidens)* nachgewiesen. Seine psychoaktive Wirkung ist umstritten.

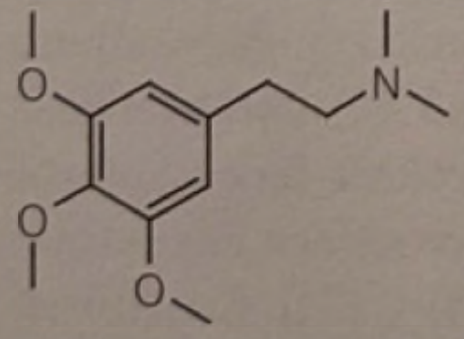

47; Mesembrin

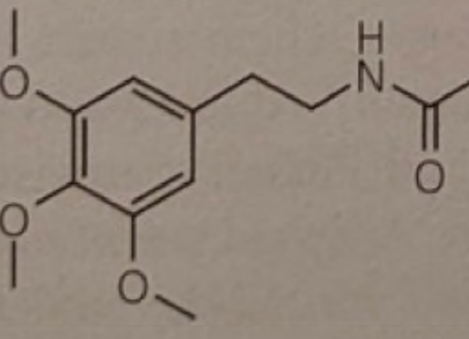

48; Joubertiamin

Mesembrin (**47**) und **Joubertiamin** (**48**) findet man in Mittagsblumengewächsen (*Genus: Mesembryanthemum*). Die Pflanzen wurden als Kanna, Channa oder Kougoed in Südafrika seit prähistorischer Zeit verwendet, und vor über zweihundert Jahren von holländischen Forschungsreisenden zum ersten Mal schriftlich erwähnt [15]. Den Pflanzeninhaltstoffen werden angstlösende und hungerunterdrückende Eigenschaften zugeschrieben. Neun verschiedene Alkaloide wurden identifiziert [16]. Mesembrin (**47**) verfügt über eine stimmungsaufhellende, beruhigende Wirkung und könnte für die antidepressiven Effekte zuständig sein. Seine Anwendung und die der getrockneten Pflanzenbestandteile wurden 2001 als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer patentiert [17]. Das Joubertiamin (**48**) ist zwar ein Phenylpropylamin, weist aber gewisse Ähnlichkeit zu NMDA-Antagonisten wie Ketamin und Phencyclidin auf (siehe Kapitel 3.12.4.1). Aufgrund seiner Enon-Struktur ist es chiral. Bisher sind keine pharmakologischen Untersuchungen beschrieben.

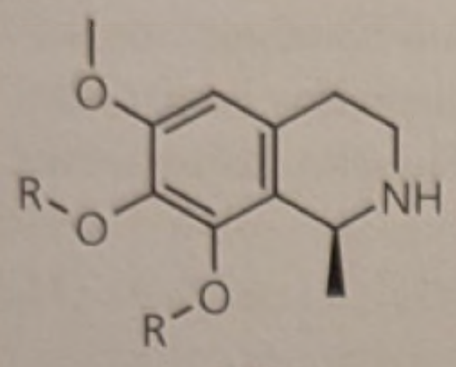

49; Mescalin


50; *N*-Methylmescalin

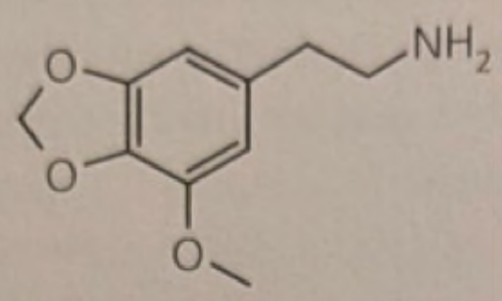

51; *N,N*-Dimethylmescalin


52; *N*-Acetylmescalin

Mescalin-Derivate (siehe Kapitel 8.4.1). **Mescalin** (**49**) kommt vor allem im Peyote-Kaktus (*Lophophora williamsii*), aber auch in einigen anderen Kakteen vor. Das natürliche Verbreitungsgebiet der Kakteen liegt grob in Nordmexiko und Südtexas. Scheiben des Kaktus, die dort in den Höhlen als Grabbeilagen gefunden und auf mehrere tausend Jahre datiert wurden, deuten auf eine lange Geschichte und Symbiose mit dem Menschen hin. Dies legt nahe, dass die dort lebenden Indianer diesen „Zauberkaktus" schon damals rituell verwendeten. Aus diversen Kakteen wurden später weitere, nicht-psychedelische Mescalin-Verwandte wie ***N*-Methylmescalin** (**50**) und ***N,N*-Dimethylmescalin** (**51**) sowie

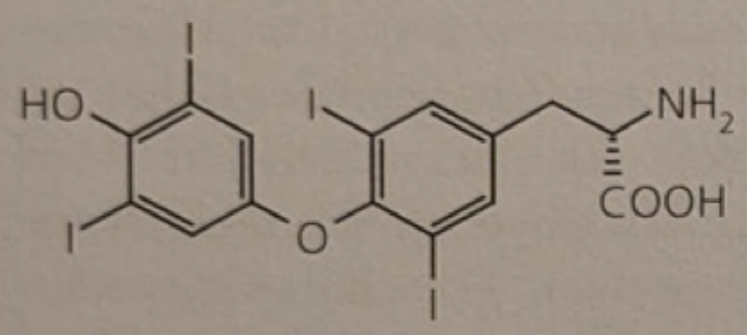


53

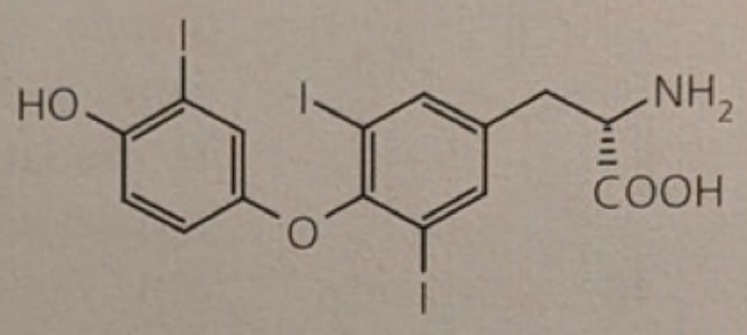


54; Lophophin

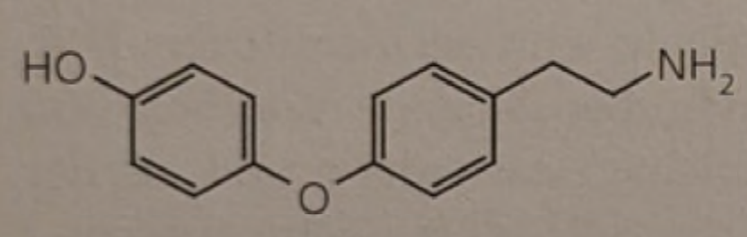
***N*-Acetylmescalin** (**52**) isoliert. Mit einer oral wirksamen Dosis von 180–360mg ist Mescalin (**49**) ein wenig potentes, aber nichtsdestotrotz sehr intensives Psychedelikum. Bis heute ist die neuronale Wirkweise von Mescalin und anderen, synthetischen Scalinen noch nicht völlig geklärt. Mescalin (**49**) fungiert als Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor-Agonist. Nebst dem Mescalin (**49**) wurden schon früh Verbindungen des Typs **53** isoliert, aber erst 2008 wurde das noch bis vor kurzem als synthetisch geltende **Lophophin** (**54**) in den gut untersuchten und mescalinhaltigen Kakteen *Lophophora williamsii* (Peyote) sowie *Echinopsis pachanoi* (San Pedro) (früher *Trichocereus*) identifiziert.



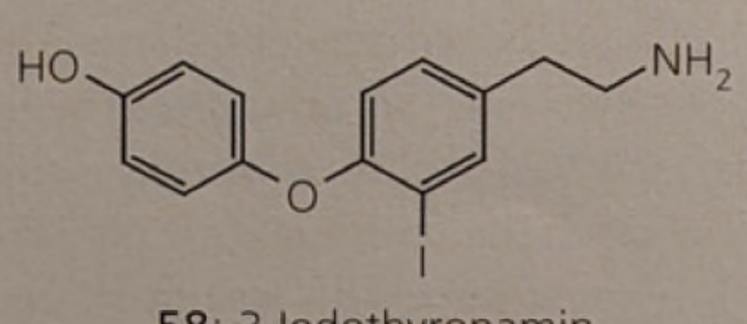
55; Thyroxin (T4)



56; Triiodothyronin (T3)



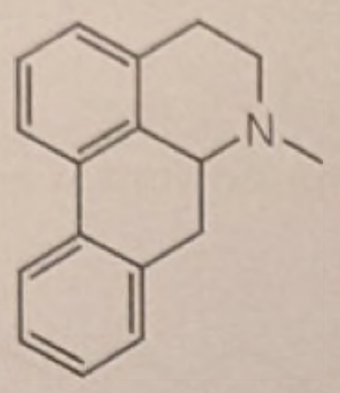
57; Thyronamin



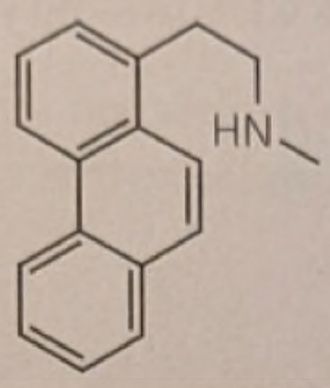
58; 3-Iodothyronamin

Thyroxin- und Thyronamin-Derivate. Die Thyroxin-Derivate bezeichnen Aminosäuren (**55** und **56**), während die Thyronamine (**57** und **58**) deren Decarboxylierungsprodukte darstellen. Die Aminosäuren kommen vor allem in der Schilddrüse vor. Von den korrespondierenden biogenen Aminen weiß man bisher nur wenig. T4 (**55**) und T3 (**56**) spielen als Schilddrüsenhormone eine Schlüsselrolle in unserem Glucose-, Lipid- und Protein-Stoffwechsel. Den Thyronaminen (**57** und **58**) werden modulatorische Effekte an den Trace-Amin-Rezeptoren (TAAR) zugeschrieben [18-21].

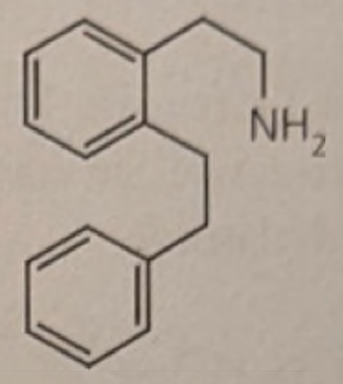
Seco-1-Benzyl-Isoquinolin-Derivate. Diese Gruppe umfasst eine relativ große Anzahl diverser Alkaloide aus dem Pflanzenreich. Ausgehend vom Aporphin (**59**)-Grundgerüst gelangt man durch Aufschneiden von Bindungen zu Phenanthrylethylamin (**60**) und schließlich zu 2-(Phenethyl)phenethylaminen (**61**). Beide Verbindungsklassen sind nicht sehr gut untersucht. Phenanthrylethylamine wie das Argentinin (**62**) werden häufig als cytotoxisch beschrieben [22]. Einige Derivate scheinen sich auch zur Behandlung von Diabetes zu eignen [23]. Die übrigen gezeigten Verbindungen (**63**-**70**) sind eine kleine Auswahl von *Seco*-1-Benzyl-Isoquinolinen mit Phenethylaminstruktur (Seco kommt von secare und heißt schneiden). Eine größere Auswahl solch interessanter Phenethylamine findet man in *The simple plant isoquinolines* von *Shulgin* und *Perry* [24]. Strukturell haben all diese Verbindungen einen 2-Phenethyl Rest. Leider sind die meisten dieser Verbindungen pharmakologisch bisher noch nicht eingehend untersucht worden. Das Narcein (**63**) wirkt antitussiv und schwach analgetisch [25, 26].



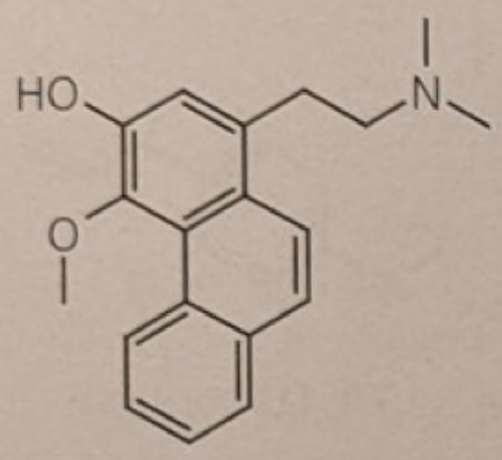
59; Aporphin



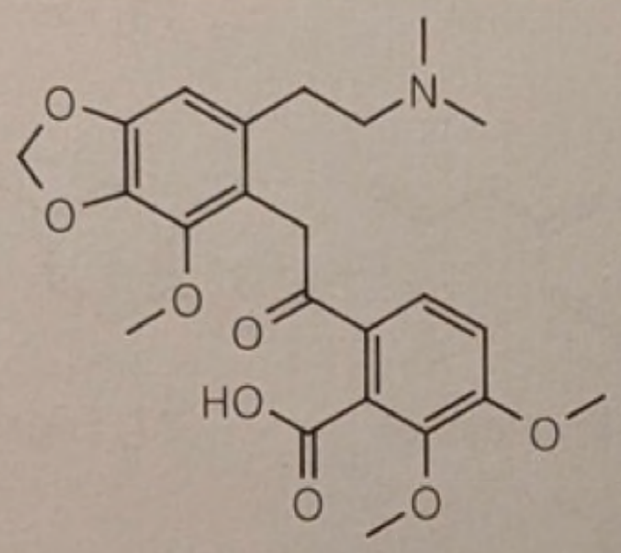
60; (1-Phenanthryl)ethylamin



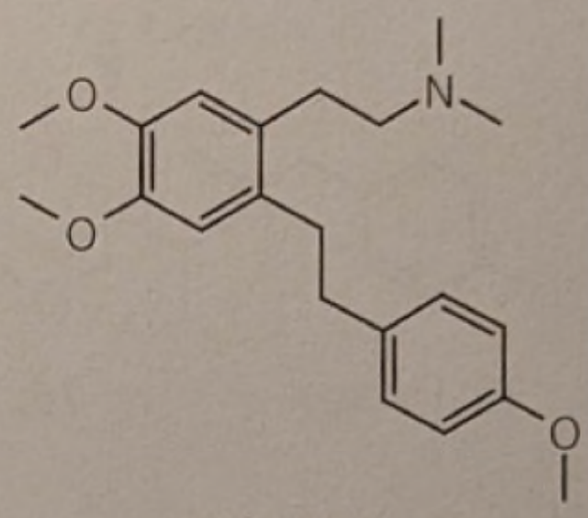
61; 2-(Phenethyl)phenethylamin



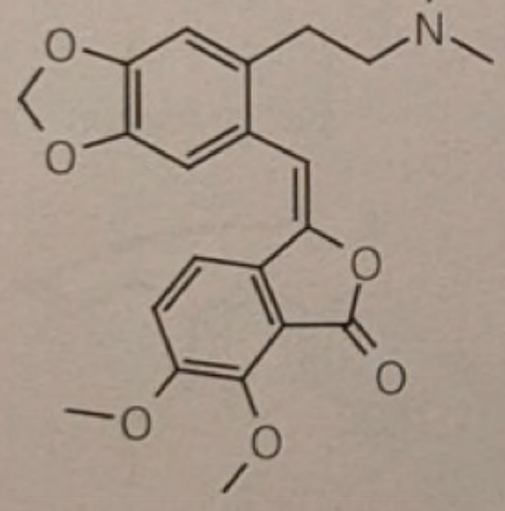
62; Argentinin



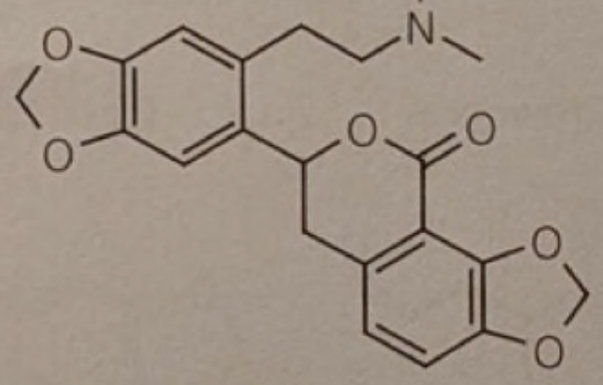
63; Narcein



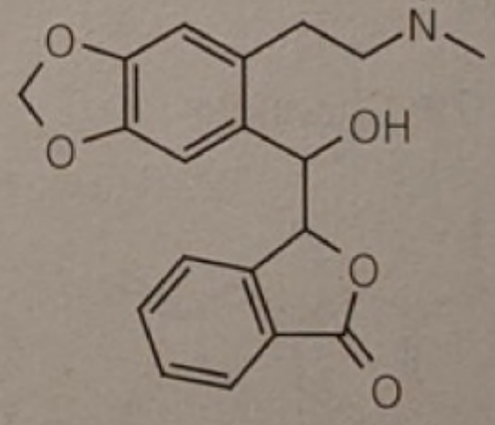
64; Pilysignin



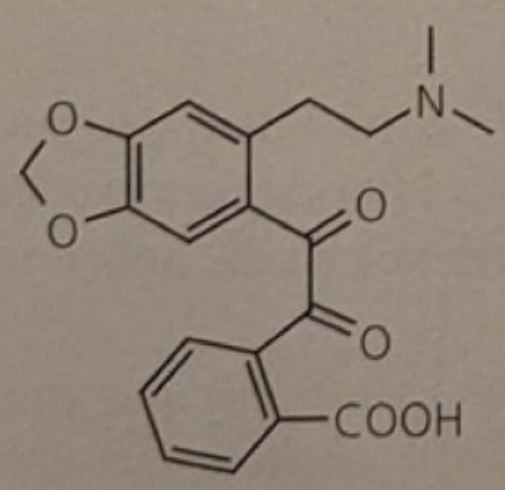
65; Enollacton von *N*-Methylhydrastin



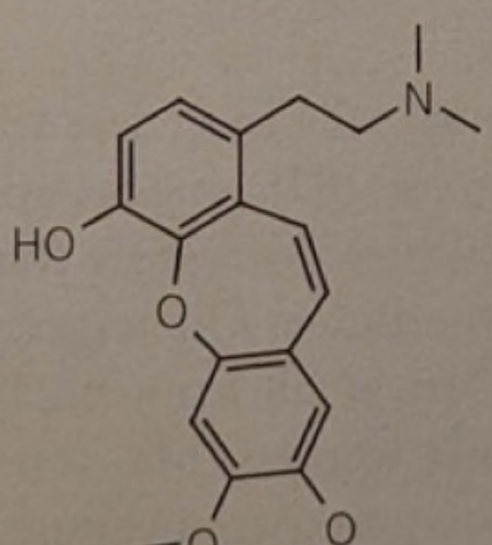
66; Narlumucin



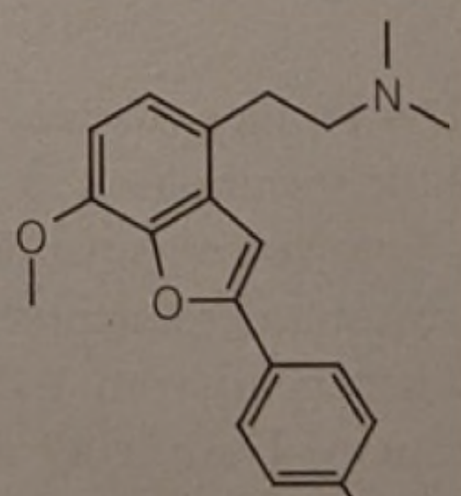
67; Peshawerin



68; Bicucullin



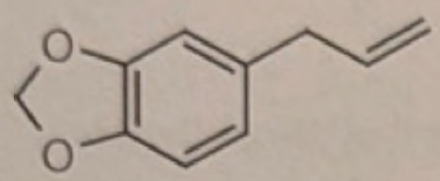
69; Secocularidin



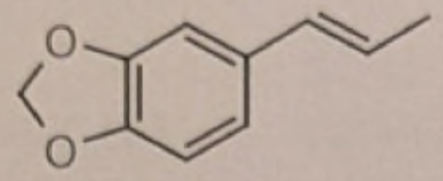
70; Secoquettamin

Essenzielle Öle mit Phenylpropanstruktur – oder das „Muskatnuss-Mysterium“

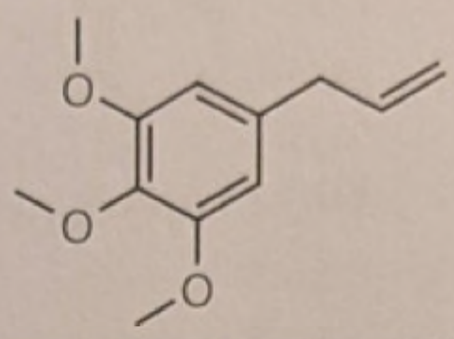
Die Duftstoffe **71-86** kommen in den natürlichen ätherischen Ölen von Pflanzen und Gewürzen vor. Sie stammen aus dem Sekundärstoffwechsel der Pflanzen und sind keine Phenethylamine.



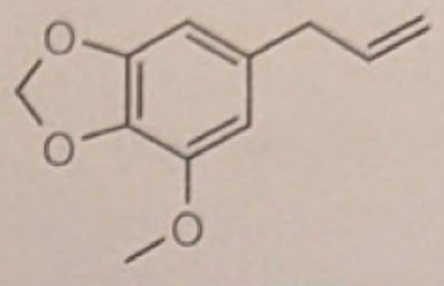
71; Safrol



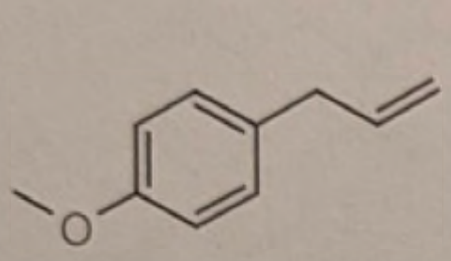
72; Isosafrol



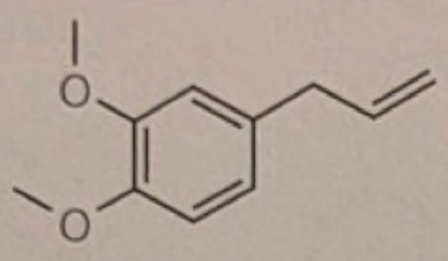
73; Elemicin



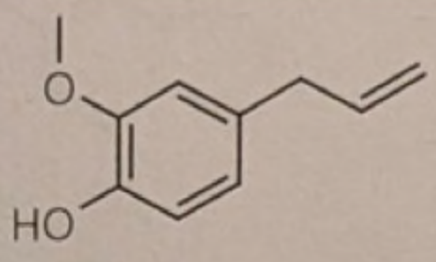
74; Myristicin



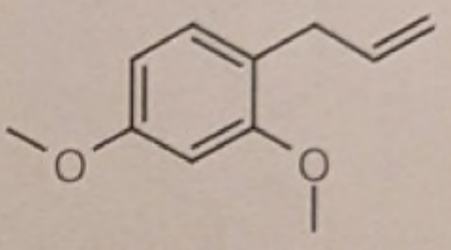
75; Estragol



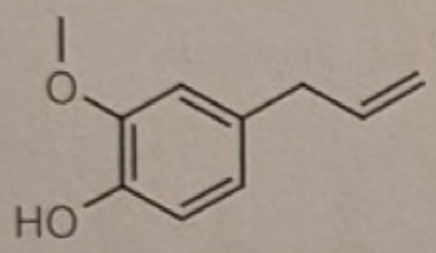
76; Methyleugenol



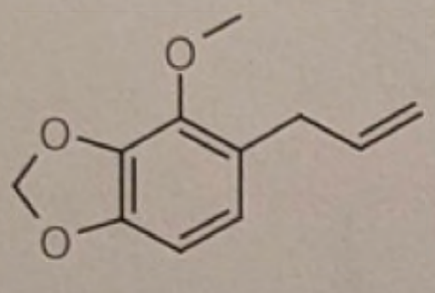
77; Eugenol



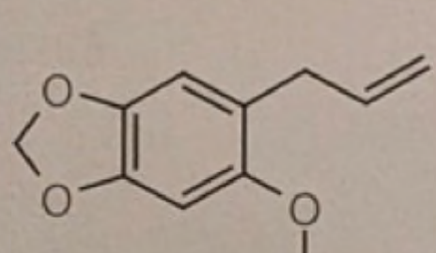
78; Osmorrhizol



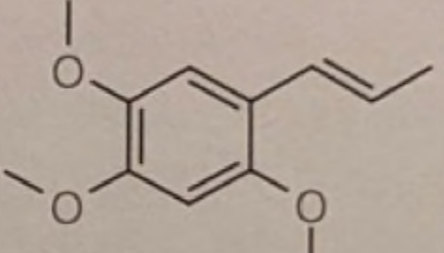
79; Chavibetol



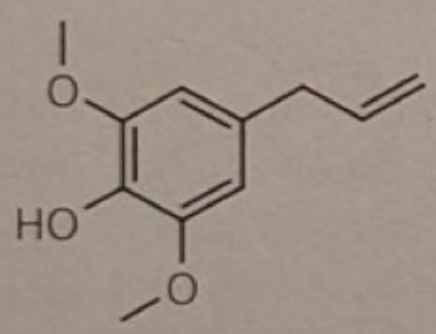
80; Croweacin



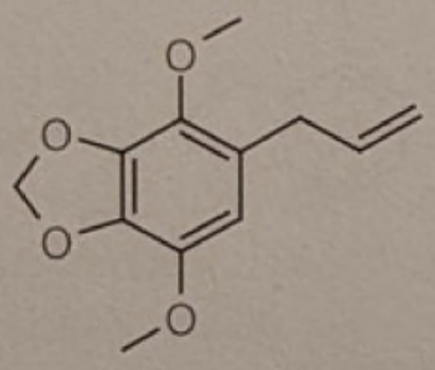
81; Asaricin



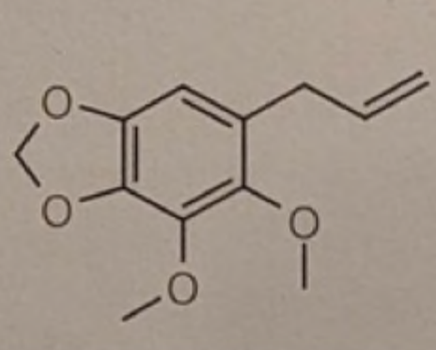
82; α-Asaron



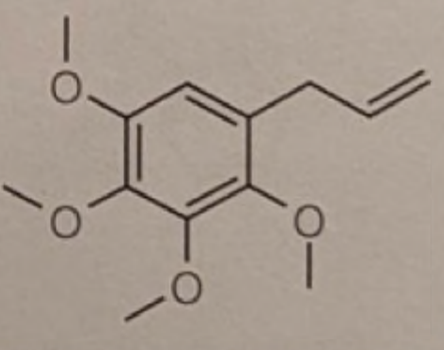
83; 5-MeO-Eugenol



84; Apiol



85; Dillapiol



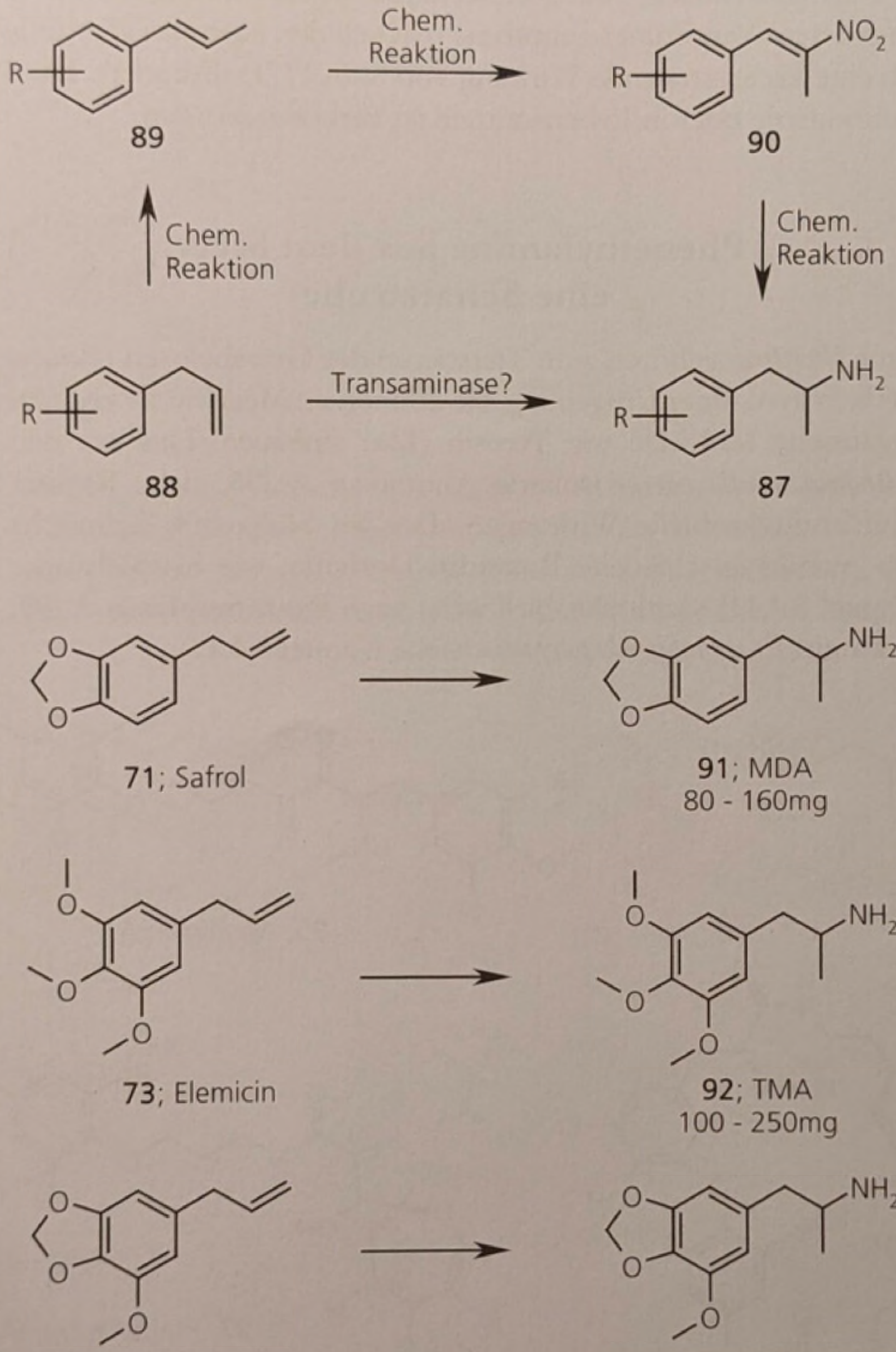
86; 2,3,4,5-Tetramethoxy-1-allylbenzol

Der Pionier *Alexander Shulgin* prägte die Idee, dass ätherische Öle mit Phenylpropanstruktur metabolisch in Amphetamine (**87**) umgewandelt werden könnten und stellte eine Serie von sogenannten *essenziellen Amphetaminen* chemisch her, welche die Substitutionsmuster der entsprechenden ätherischen Öle tragen.

Ausgehend vom 1-Propenyl-Derivat **88** kann im Labor eine Isomerisierung zum 2-Propenyl-Derivat **89** durchgeführt werden. Mit Tetranitromethan entsteht das entsprechende Nitrostyren **90**, das dann zum Amphetamin **87** reduziert werden kann [27].

Es wird auch immer wieder diskutiert, inwieweit die Umwandlung in ein Amphetamin-Derivat *in vivo* metabolisch geschehen kann [28]. Grund für diese Annahme ist die Tatsache, dass die Muskatnuss, welche Safrol (**71**), Elemicin (**73**), und Myristicin (**74**) enthält, in hohen Dosen eingenommen psychoaktiv wirkt (siehe auch Kapitel 7.5.6.2). Bei einer *In-vivo*-Transaminierung würden sich im Körper die Substanzen MDA (**91**),

TMA (**92**) und MMDA (**93**) bilden, die dann die eigentliche Wirkung hervorrufen. Spätere Untersuchungen zeigten, dass Safrol (**71**) wohl keinen Beitrag zu der psychoaktiven Wirkung leistet, sondern eher Elemicin (**73**) und Myristicin (**74**) in ihrer unveränderten Form dafür verantwortlich sind.



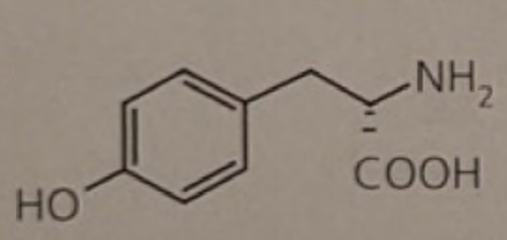
Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die metabolische Umwandlung eher nicht der Grund für die psychoaktive Wirkung von Muskatnuss sein kann [28]. Da Safrol (**71**) auch zur illegalen Synthese von MDMA (**94**; Ecstasy, siehe Kapitel 7.5.6.2)

verwendet wurde, untersteht der Verkehr des safrolhaltigen Sassafrasöls und Safrols (**71**) vielerorts einer behördlichen Kontrolle.

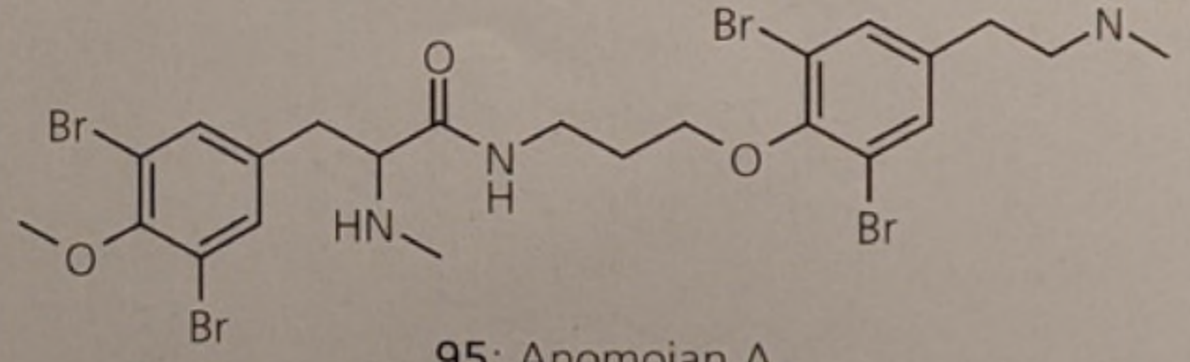
Es ist demnach bis heute nicht klar, welcher Stoff für die psychoaktive Wirkung von Muskatnuss verantwortlich ist. Vielmehr scheinen die Phenylpropan-Derivate selbst oder möglicherweise darin enthaltene Terpene für die Wirkung verantwortlich zu sein [29]. Starker Eigengeschmack, häufig auftretende Nebenwirkungen und ab 5–7g Muskatnuss auch ernstere Vergiftungssymptome machen den Konsum allerdings unpopulär. Es wird auch eine krebserregende Wirkung von Safrol (**71**) diskutiert. Die Verwendung in der Parfümindustrie oder in Lebensmitteln ist verboten worden.

Phenethylamine aus dem Meer: eine Schatztruhe

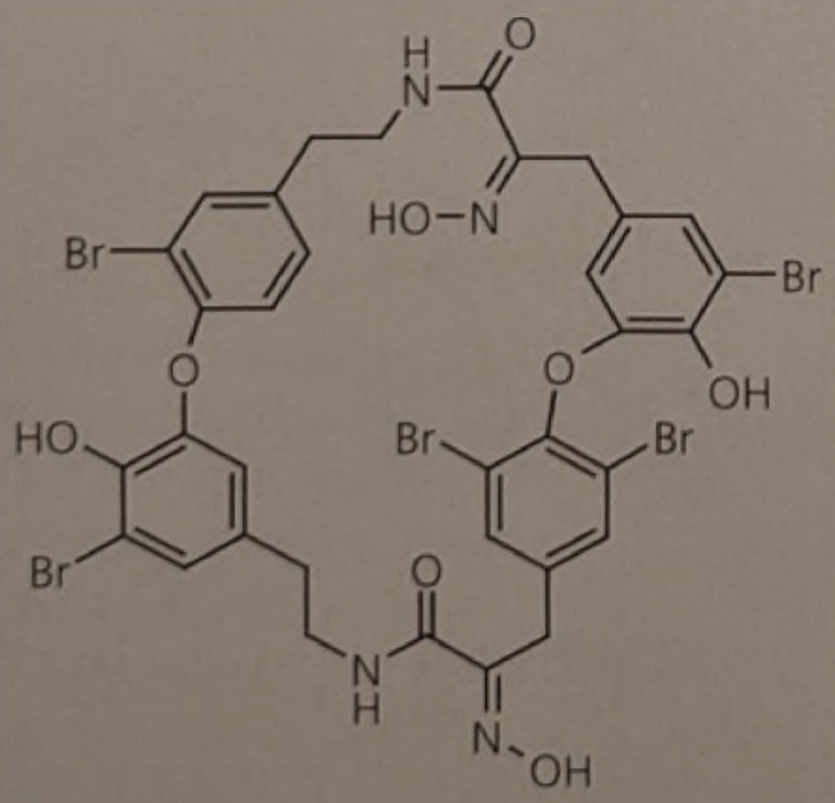
Schwämme (*Porifera*) gehören zum Tierstamm der Gewebelosen (*Parazoa*) und leben fast ausschließlich in mariner Umgebung. Sie können im Meerwasser enthaltene Bromid-Ionen in organische Moleküle wie Tyrosin (**12a**) einbauen. Das aus dem Verongid-Schwamm *Anomoianthella popeae* isolierte Anomoian A (**95**, siehe Kapitel 8.4.11) hat fungizide und antimikrobielle Wirkungen. Der im Südpazifik heimische Schwamm *Ianthella basta* enthält verschiedene **Bastadin-Derivate**, wie beispielsweise Bastadin-5 (**96**, siehe Kapitel 8.4.11). Antimikrobiell wirkt auch **Psammaplysin A** (**97**), es stammt aus dem Schwamm *Psammaplysilla purpurea* (siehe Kapitel 8.4.11).



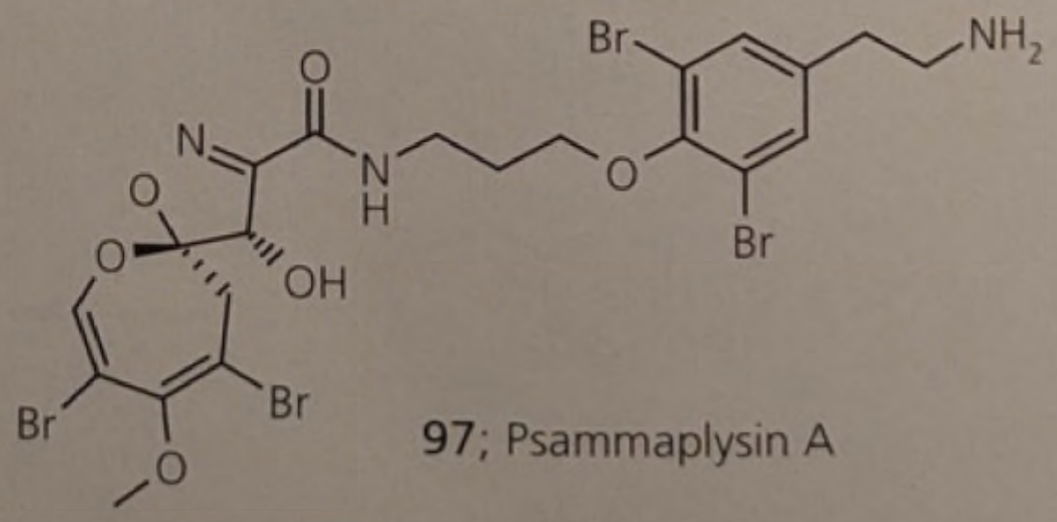
12a; *S*-Tyr



95; Anomoian A



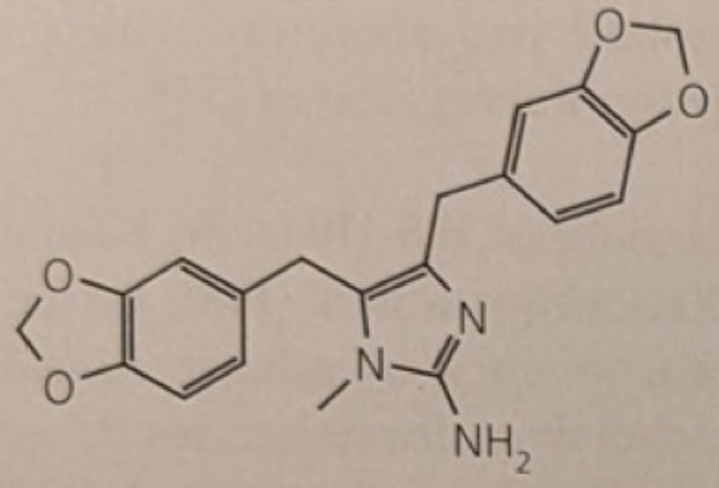
96; Bastadin-5



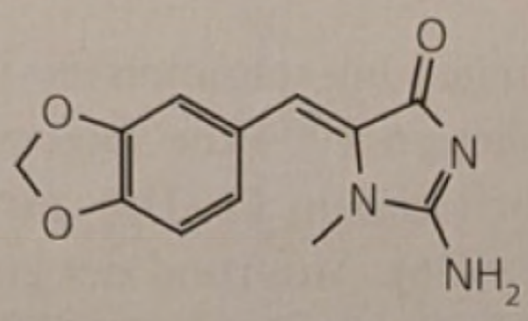
97; Psammaplysin A

Eine weitere interessante Klasse von Alkaloiden sind die Leucettamine, die aus dem Schwamm *Leucetta microraphis* isoliert wurden [30, 31]. Diese Alkaloide tragen Methyl-

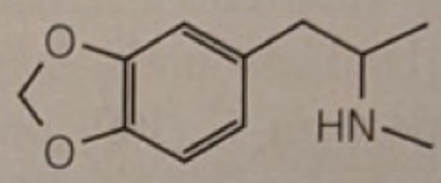
endioxygruppen und einen Imidazolring, in welchen ihre Stickstoffatome eingebettet sind. Einige haben eine MDMA-Substruktur und erwiesen sich als Leukotrien B_4-Rezeptor-Antagonisten. Das hier abgebildete **Leucettamin A** (**98**) [31] kann theoretisch als kondensiertes Bis-MDMA aufgefasst werden. **Leucettamin B** (**99**) wurde ebenfalls in mariner Umgebung gefunden [32]. Es stellt sich die Frage, ob MDMA (**94**, Ecstasy; siehe Kapitel 7.5.6) vielleicht doch irgendwann als Naturstoff identifiziert werden kann.



98; Leucettamin A

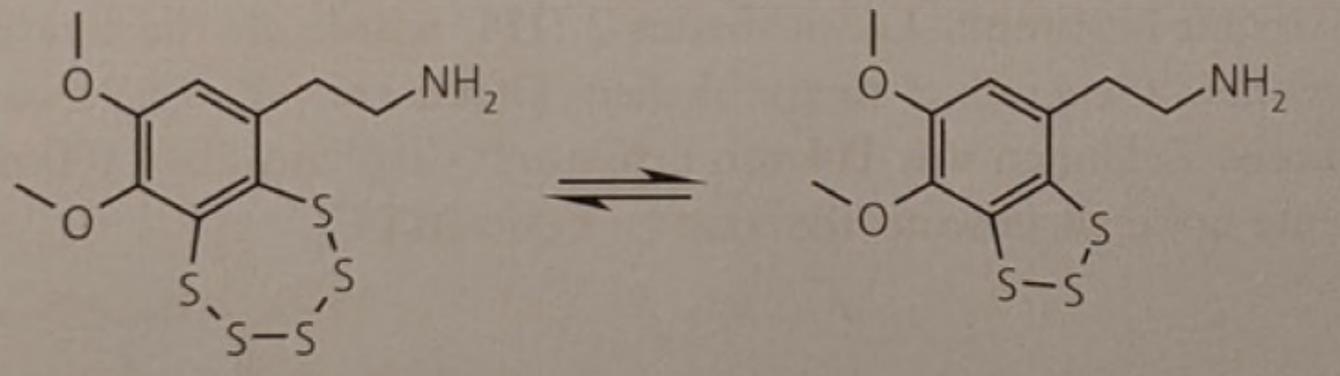


99; Leucettamin B



94; MDMA

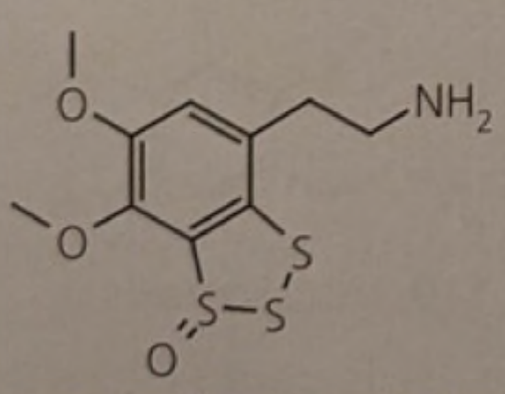
Schwefel in Peptiden, Proteinen und kleinen Molekülen spielt eine wichtige Rolle in der Natur. Diese Schwefelverbindungen aus Pflanzen, Bakterien, Pilzen und Tieren haben oft einzigartige chemische und biochemische Eigenschaften, die nicht nur mit Redox-Prozessen zusammenhängen [33]. Die Substanzklasse der **Varacine** ist



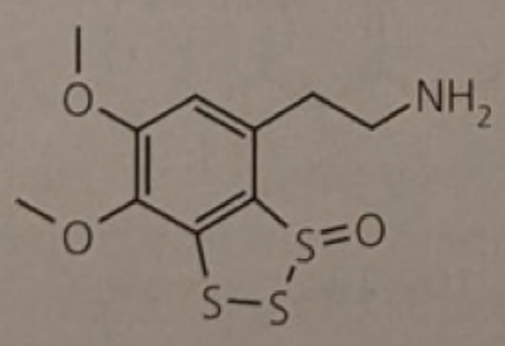
100; Varacin

101; Varacin A

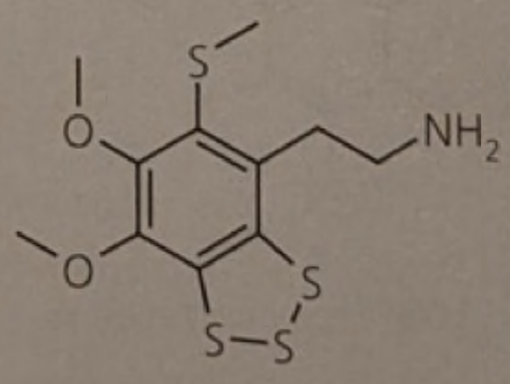
+ 1/4 S_8



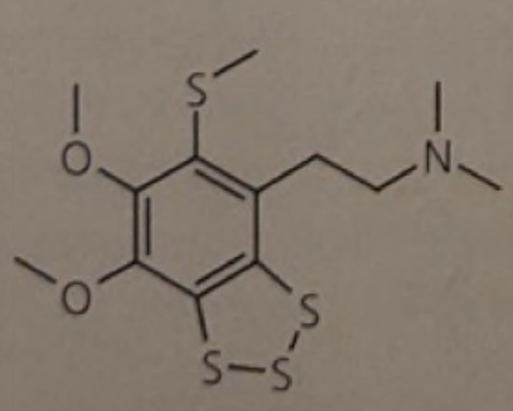
102; Varacin B



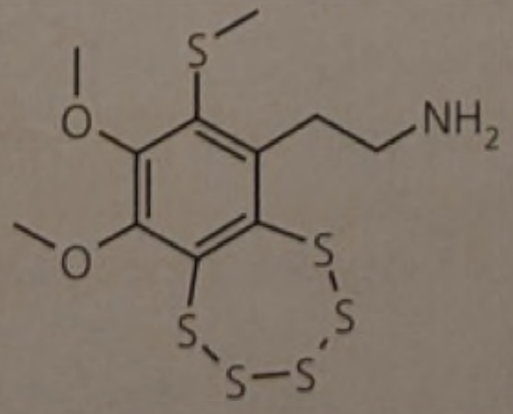
103; Varacin C



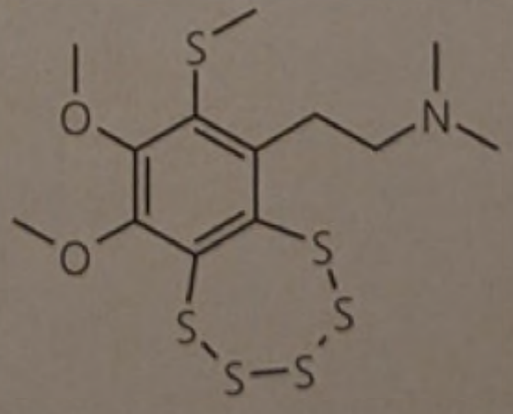
104



105



106; 5-(Methylthio)varacin

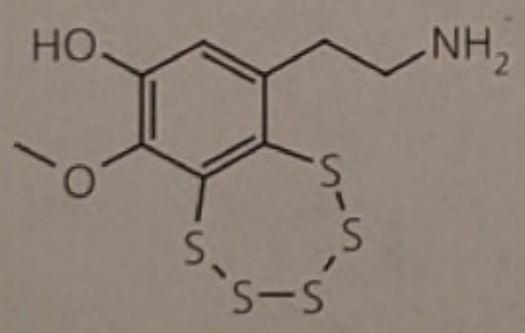


107; *N*,*N*-Dimethyl-5-(methylthio)varacin

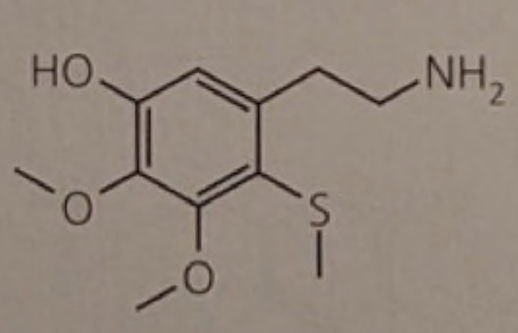
strukturell eng verwandt mit den **Lissoclinotoxinen**. Beide wurden aus den sack- oder knollenförmigen wirbellosen Seescheiden (*Ascidiae* oder *Ascidiacea*) isoliert. Die aryltetrasubstituierten Varacine (**100-103**) werden in Kapitel 9.1 besprochen. Es existiert auch eine Reihe von 5-(Methylthio)-varacinen (**104-107**), die arylpentasubstituiert sind und daher auch im Kapitel 10.3 besprochen werden. Varacine besitzen stark antifungale und cytotoxische Eigenschaften, letztere vermutlich aufgrund ihrer DNA-schädigenden Wirkung. Auch die 5-(Methylthio)-varacine, ganz besonders aber das Dimethylderivat **107** erwiesen sich als ausgeprägt cytotoxisch, antimikrobiell und antifungal wirksam. Verbindung **107** hemmt auch die Proteinkinase C [34] (zusammengefasst in [35]).

Ebenfalls aus mariner Umgebung stammen die Verbindungen **108-110** (siehe Kapitel 9.1). *Searle* und *Molinski* isolierten 1994 die Derivate Lissoclinotoxin A (**108**), Lissoclinotoxin C (**109**) und Lissoclinotoxin D (**110**) aus der tropischen Seescheide *Lissoclinum sp.* vom *Great Barrier Reef* [36]. Aufgrund der eingeschränkten Inversion des Pentathiepinrings beschreiben sie Lissoclinotoxin A (**108**) als chiral. Lissoclinotoxin A (**108**) und Lissoclinotoxin D (**110**) zeigen eine fungizide Wirkung gegen *Candida albicans*. Lissoclinotoxin A (**108**) ist strukturell als *O*-Desmethylvaracin anzusehen.

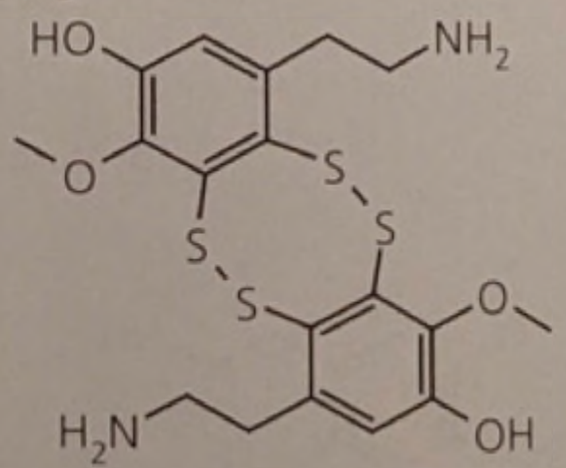
Die Lissoclinotoxine E und F (**111** und **112**, siehe Kapitel 10.3) sowie **Lissoclibadine** 1-3 (**113-115**, siehe Kapitel 10.3) sind Dimere und Trimere einer Substrukur von *N*,*N*-Dimethyl-5-(Methylthio)varacin (**107**, siehe auch Kapitel 9.3). Auch sie wurden aus einer tropischen Seescheide isoliert (*Lissoclinum badium*, heimisch in der Gegend von Indonesien) und auf ihre Fähigkeit geprüft, die Zellprofileration zu hemmen. Weiter wurde ihre Cytotoxizität bestimmt. Lissoclibadin 2 (**114**) wurde als die interessanteste Verbindung bezeichnet. Gegenüber menschlichen Dickdarm-, Brust-, Nieren- und manchen Lungenkrebs-Zelllinien war **114** verglichen mit Cisplatin über 100mal stärker aktiv, ohne dabei eine hohe allgemeine Toxizität zu besitzen [37].



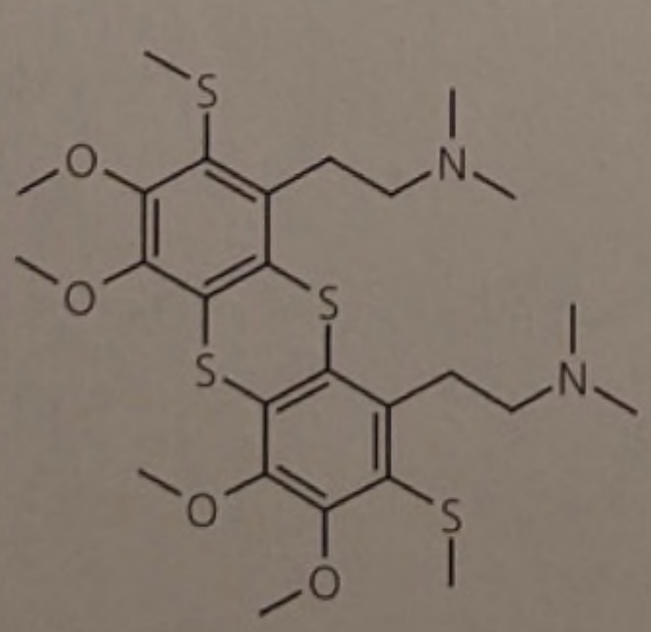
108; Lissoclinotoxin A



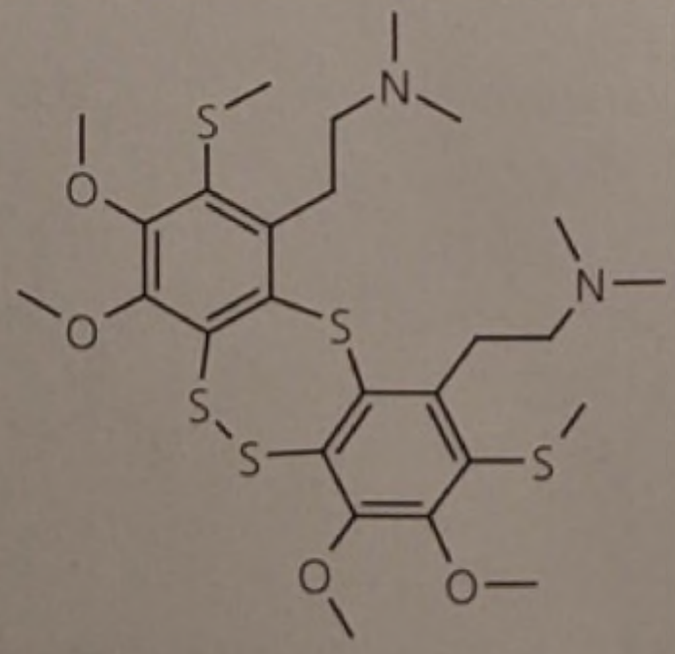
109; Lissoclinotoxin C



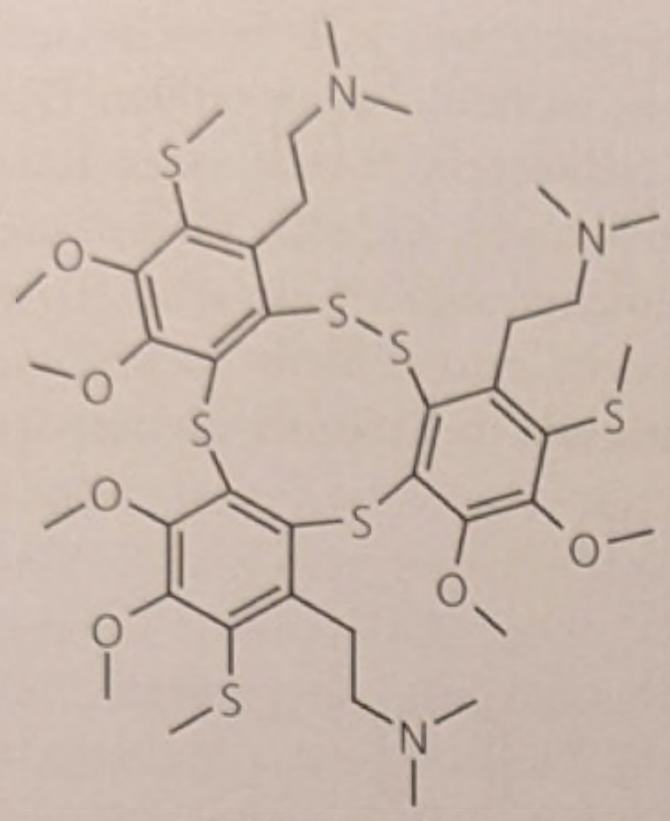
110; Lissoclinotoxin D



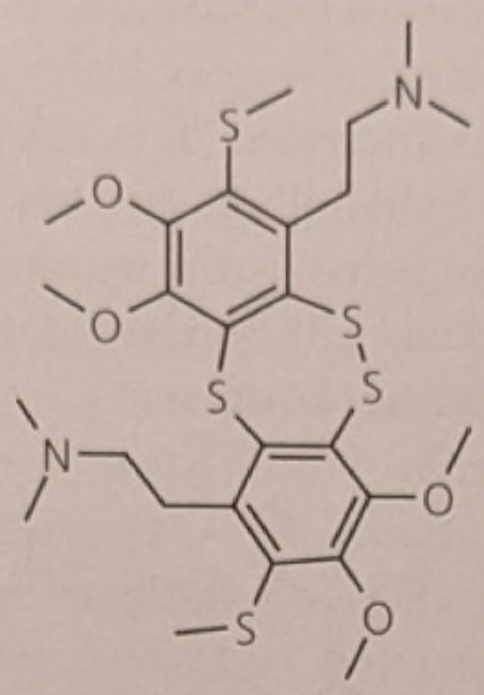
111; Lissoclinotoxin E



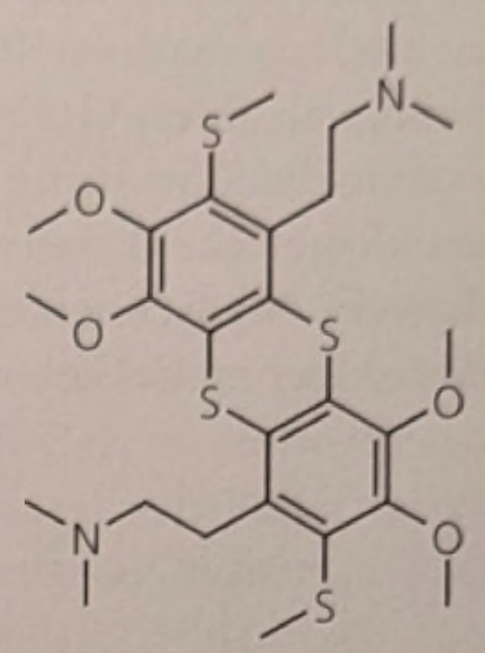
112; Lissoclinotoxin F



113; Lissoclibadin 1

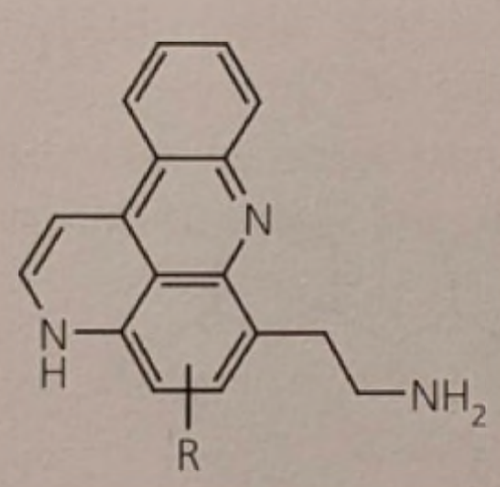


114; Lissoclibadin 2



115; Lissoclibadin 3

Pyridoacridinethylamine kommen ebenfalls in einigen Seescheiden (*Ascidaceae*) und Schwämmen vor. Abgebildet ist nur das Grundgerüst **116** an sich. Häufig sind noch schwefelhaltige Heterocyclen ankondensiert. Manche Verbindungen erwiesen sich als Topoisomeraseinhibitoren und könnten so als Cytostatika oder Antibiotika Verwendung finden [38, 39]. Sie binden wie Coffein oder Theophyllin an Adenosinrezeptoren sowie an $GABA_A$-Rezeptoren [40]. Eine Anwendung zeichnet sich noch nicht ab.

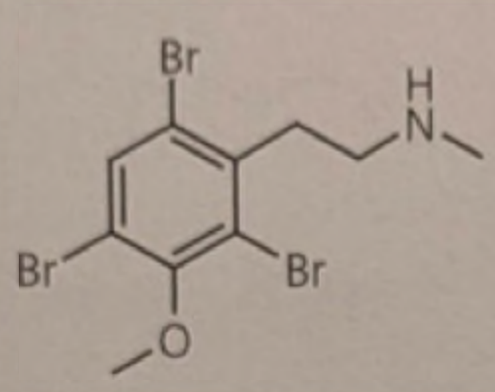


116; Pyridoacridinethylamin

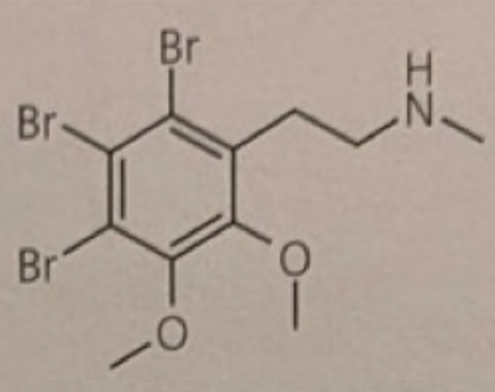
In der marinen Moostierchenart *Amathia convoluta* (*Bryozoa*) wurde eine Reihe Arylalkylamine und Arylalkylamide mit dem Gruppennamen **Convolutamine** (Convolutamin F; **117**, siehe Kapitel 9.2, Convolutamin H; **118**, siehe Kapitel 10.3) isoliert. Zudem wurden **Volutamide** wie Volutamid A (**121**) und Volutamid H (**122**) isoliert, welche alle eine 2,4-Dibromo-5-methoxyphenethylamin-Einheit tragen [41]. Sie alle weisen eine Phenethylamin-Grundstruktur auf, und eine Ähnlichkeit mit den potenten Psychedelika 2C-B (**119**, siehe Kapitel 8.5.9) oder 2C-DB (**120**) ist offensichtlich (siehe Kapitel 9.2). Pharmakologisch wurden sie auf ihre Wirkung gegen Nematoden oder auf ihre cytotoxischen Eigenschaften gegenüber bestimmten Krebszelllinien hin geprüft [42, 43]. An GPCRs wurden noch keine Untersuchungen angestellt.

Dakaramin (**123**) stellt ein Arylbisalkylamin dar, das sich vom Tyrosin (**12a**) ableitet. Es wurde aus dem Schwamm *Ptilocaulis spiculifer* isoliert [44].

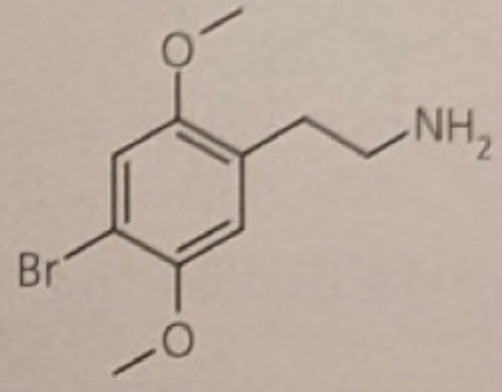
Warum einfache, aus dem Meer stammende Organismen wie z.B. Seescheiden derart komplexe und für uns exotische Moleküle aufbauen, ist heute noch unklar. Die exotischen marinen Phenethylamine tragen nicht selten Schwefel-, Brom- oder Iod-Atome an ihren Gerüsten. Das Interesse an neuen Leitstrukturen, die sich für uns als potentielle Wirkstoffe für die Behandlung diverser Krankheiten eignen, ist groß. Erst ein kleiner Teil dieser wertvollen Schatztruhe wurde untersucht, und es bleibt zu hoffen, dass die Menschheit diesen Schatz gut behütet, damit wir auch in Zukunft Neues aus dem Meer entdecken und bestaunen können.



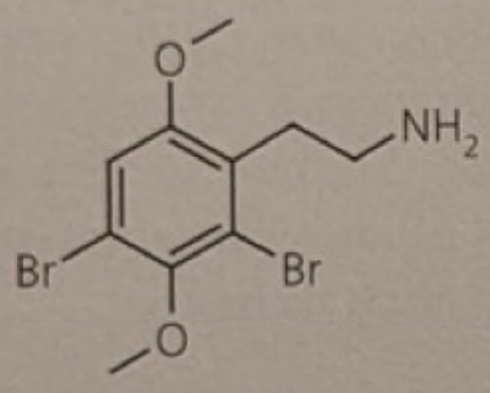
117; Convolutamin F



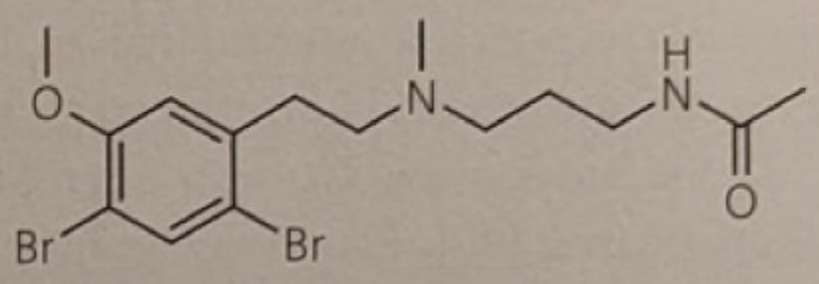
118; Convolutamin H



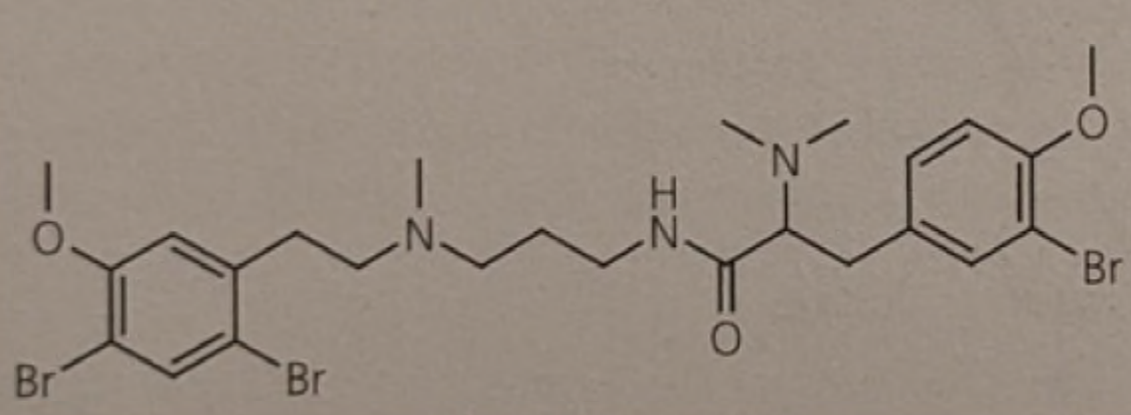
119; 2C-B



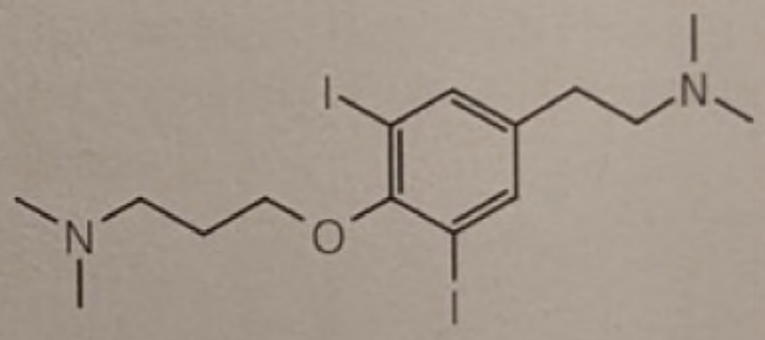
120; 2C-DB



121; Volutamid A



122; Volutamid H

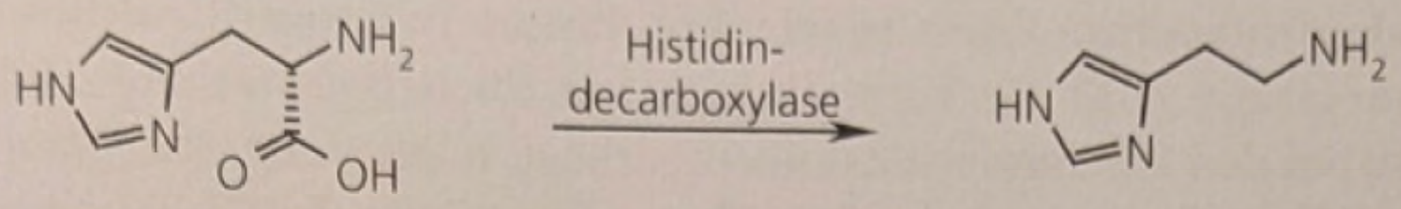


123; Dakaramin

Ein kleiner Einblick in die Heteroarylethylamine

Anschließend soll ein kleiner Einblick in die Welt der Heteroarylethylamine gewährt werden. Es ist offensichtlich, dass man dieser Klasse damit nicht gerecht werden kann. Alleine die Isochinoline oder die Indole mit ihren Tryptamin-Derivaten umfassen unzählige Naturstoffe; daher wird lediglich eine kurze Übersicht skizziert. Der interessierte Leser sei auf weiterführende Literatur verwiesen.

Imidazolderivate (siehe Kapitel 4.6). Die Aminosäure L-Histidin (**124**) kommt, wie der Name schon andeutet (gr. ἱστός: Gewebe) in jungem Pflanzengewebe vor. Obwohl es einen Aromaten besitzt, stammt es nicht aus dem Shikimisäureweg, sondern aus Purinbasen. Das Histidin (**124**) kann durch die Histidindecarboxylase in Histamin (**125**) überführt werden.



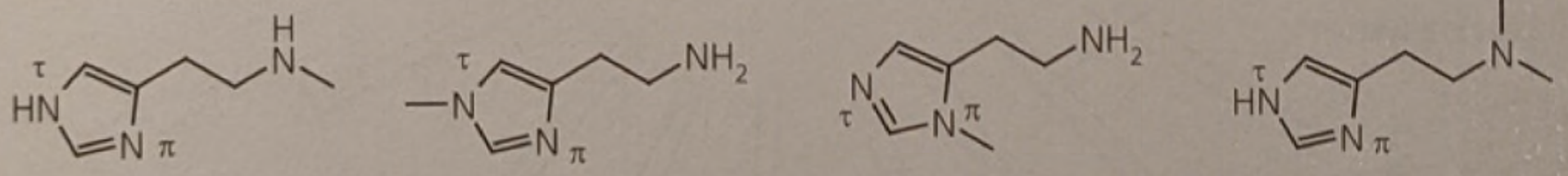
124; L-Histidin

125; Histamin

Im menschlichen Körper ist Histamin (**125**) als Gewebshormon und Neurotransmitter an verschiedenen Prozessen beteiligt, und die bisher vier bekannten Histamin-Rezeptoren sind häufige Targets von Arzneistoffen. Der H_1-Rezeptor spielt eine zentrale Rolle bei allergischen Reaktionen. H_1-Antihistaminika werden bei Allergien und Schlafstörungen verwendet. H_2-Antihistaminika werden genutzt, um die Sekretion von Magensäure zu verringern. Der H_3-Rezeptor ist Gegenstand aktueller ZNS-Forschung. Als klassischer Heterorezeptor reguliert er die Freisetzung von Dopamin (**29**), Serotonin, Norepinephrin (**31**), GABA und Acetylcholin.

Die denkbaren und erhofften Anwendungsgebiete erstrecken sich von ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom) über Depression, Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus und Regulation des Appetits. Bisher befindet sich allerdings noch kein H_3-Antagonist auf dem Markt. Histamin H_4-Antagonisten könnten ähnlich wie H_1-Antagonisten bei Asthma und allergischen Reaktionen Verwendung finden.

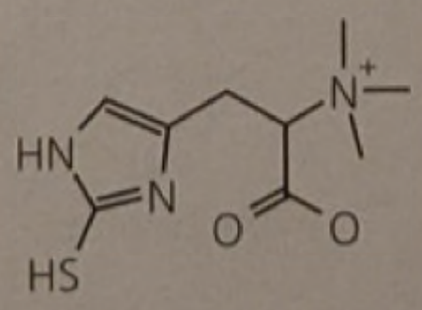
Verschiedene Methylhistamine. Im Menschen kommen auch Metaboliten des Histamins (**125**) vor. Während *N*-Methylhistamin (**126**) nur in Spuren vorkommt, ist N^{τ}-Methylhistamin (**127**) ein Hauptmetabolit [45]. Die Bildung der jeweiligen Metaboliten wird durch etliche ZNS-aktive Arzneistoffe stark beeinflusst [46, 47]. Die Methylhistamine **127**-**129** kommen auch in Amphibien und Schwämmen vor [48].



126 **127** **128** **129**

N-Methylhistamin N^{τ}-Methylhistamin N^{π}-Methylhistamin *N,N*-Dimethylhistamin

Ergothionein (**130**) ist eine natürlich vorkommende, aber nicht proteinogene Aminosäure. Bereits 1909 wurde sie erstmals aus dem am Roggen angesiedelten Mutterkornpilz (*Claviceps purpurea*) isoliert und findet sich in diversen Bakterien und Pflanzen sowie im menschlichen Körper im Sperma [49]. Die genaue biologische Funktion bleibt auch über hundert Jahre nach ihrer Entdeckung immer noch größtenteils unverstanden [50].



130; Ergothionein

In Tetrahydroisochinolinen versteckte Phenethylamin-Strukturen. Wie eingangs erwähnt ist die Zahl der Verbindungen mit Phenethylamin-Substruktur, wie sie beispielsweise bei den Isochinolinalkaloiden vorliegt, noch viel größer als die der einfachen, nicht rigidisierten Phenethylamine. Hier soll nur kurz die Vielfältigkeit dargestellt werden, mit der die Natur den Phenethylamin-Grundkörper in Heterocyclen einbaut. Es werden nur einige der Grundgerüste gezeigt; zu jedem Grundgerüst existieren weitere Vertreter [24].

a) Die Tryptamine sind eine eigenständige Klasse; es soll nur gezeigt werden, dass auch im Indolkern versteckt Phenethylamin zu finden ist – auch wenn sich Indol physikochemisch komplett von Phenethylamin unterscheidet.

Es ist auch eine Fülle von Alkaloiden beschrieben, die auf irgendeine Art ein **Indolylalkylamin**-Grundgerüst inkorporiert haben [51]. Ob der ganze Indolteil dem Phenylrest entspricht, ist eine Frage, die nach bioiosterischen Erklärungsansätzen verlangt und hier nicht diskutiert werden kann.

Trotzdem soll ein kleiner Einblick in die Vielfalt der Grundgerüste mit Tryptamin-Einheit gegeben werden, ohne dabei auf deren Eigenschaften einzugehen. Es sei auf weiterführende Literatur verwiesen [48, 51].

Finale Fragen

Warum nur baut die Natur solch aufwendige, erstaunliche Gerüste? Für den Medizinalchemiker diffizile Reaktionen – Aufbau definierter Stereozentren, mehrstufige Umlagerungen – passieren einfach so und führen zu ungeahntem strukturellem Reichtum. Wir Menschen können erst seit 200 Jahren Gemische isolieren, Stoffe analysieren und seit 100 Jahren die einfacheren davon nachbauen. Durch Totalsynthese hergestellte Naturstoffe sind eigentlich Kunststoffe, werden aber – obwohl sprachlich und inhaltlich verschieden – dennoch als Naturstoffe betrachtet. Die Natur mit ihren komplexen Stoffen übte sich seit Jahrtausenden, wenn nicht Jahrmillionen darin, probierte und kreierte zufällig Neues. Was wir heute sehen, sind die Blüten dieser evolutionären Entwicklung, die verkümmerten und verdorrten Äste sind nicht mehr sichtbar. Eigentlich sollten uns Naturstoffe ganz besonders interessieren, denn Respekt für die Lebewesen mit ihren pflanzlichen und tierischen Inhaltsstoffen wäre auch im Sinne des *Homo sapiens*. Wer weiß, wie viele solcher spannenden und heilenden Stoffe unentdeckt blieben, weil die Spezies ausgestorben ist, und dies teilweise verursacht durch den Menschen selbst.

Mehr als eine genaue Einteilung dieser Stoffe interessiert die Frage „Warum sind sie da?“. Weshalb produziert ein Kaktus einen Stoff, der unsere Wahrnehmung verändert? Wozu besitzen wir in unserem Gehirn Rezeptoren, die mit diesen so einzigartigen Inhaltsstoffen interagieren? Oder warum ist ein Kraut gewachsen, das uns antreibt? Hypothesen – von wissenschaftlichen bis zu esoterischen und auch spekulativen, aber gut belegten – füllen ganze Bücher. Und sie spiegeln natürlich die Weltbilder der jeweiligen Verfasser wider. Zitieren die einen *Darwin* und sehen den durch Evolution entstandenen Frassschutz als Vorteil, betrachten andere es als puren Zufall, und Dritte sehen darin den Baum der Erkenntnis. Ein göttlicher Funke oder eine wissenschaftlich noch nicht erklärbare Kommunikationsart, die der Pflanze einen Vorteil verschafft, wenn sie mit der Spezies Mensch eine Symbiose eingeht? Das beseelte Fragen – nach der uns umgebenden, unermesslich kreativen Schöpfung, aber auch nach den Rätseln des „Mysteriums Mensch“ samt seiner komplexen Psyche – zeigt die Faszination des Unerklärlichen. Fragen, die wissenschaftlich nicht vollständig geklärt werden können, Fragen, die bleiben – Fragen, für die wir selbst Antworten finden dürfen.

Literatur

[1] Duden. *Duden - Das Fremdwörterbuch*. Dudenverlag: Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 2001.

[2] R. Hänsel, H. Pertz. *Pharmakognosie - Phytopharmazie*. Springer Berlin, Heidelberg, 2007.

[3] K. M. Herrmann. *Plant Cell* **1995**, *7*, 907.

[4] A. R. Knaggs. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 334.

[5] J. Mann, E. D. Peselow, S. Snyderman, S. Gershon. *Am. J. Psychiatry* **1980**, *137*, 1611.

[6] G. A. Molnar, Z. Wagner, L. Marko, T. Ko Szegi, M. Mohas, B. Kocsis, Z. Matus, L. Wagner, M. Tamasko, I. Mazak, B. Laczy, J. Nagy, I. Wittmann. *Kidney Int.* **2005**, *68*, 2281.

[7] C. M. Brown, J. C. McGrath, J. M. Midgley, A. G. Muir, J. W. O'Brien, C. M. Thonoor, C. M. Williams, V. G. Wilson. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *93*, 417.

[8] C. Carpene, J. Galitzky, E. Fontana, C. Atgie, M. Lafontan, M. Berlan. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, 310.

[9] H. Rang, M. Dale, J. Ritter, R. Flower. *Rang & Dale's Pharmacology*. Churchill Livingstone: 2007.

[10] http://albinisme.free.fr/biosynthese-melanine.html, 2009.

[11] X. M. Shen, F. Zhang, G. Dryhurst. *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 147.

[12] A. Napolitano, S. Memoli, O. Crescenzi, G. Prota. *J. Org. Chem.* **1996** *61*, 598.

[13] P. Di Donato, A. Napolitano. *Pigment Cell Res.* **2003**, *16*, 532.

[14] G. A. Swan. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1974**, *31*, 521.

[15] R. E. Schultes, A. Hofmann. *Pflanzen der Götter*. AT Verlag: Aarau, 1998.

[16] M. T. Smith, N. R. Crouch, N. Gericke, M. Hirst. *J. Ethnopharmacol.* **1996**, *50*, 119.

[17] N. P. Gericke, B.-E. V. Wyk. Pharmaceutical compositions containing mesembrine and related compounds. US6288104B1, 2001.

[18] T. S. Scanlan, K. L. Suchland, M. E. Hart, G. Chiellini, Y. Huang, P. J. Kruzich, S. Frascarelli, D. A. Crossley, J. R. Bunzow, S. Ronca-Testoni, E. T. Lin, D. Hatton, R. Zucchi, D. K. Grandy. *Nat. Med.* **2004**, *10*, 638.

[19] M. E. Hart, K. L. Suchland, M. Miyakawa, J. R. Bunzow, D. K. Grandy, T. S. Scanlan. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1101.

[20] J. Modie. New compound may act to keep thyroid activity in check. http://www.eurekalert.org/pub_releases/2004-05/ohs-ncm051404.php

[21] G. Chiellini, S. Frascarelli, S. Ghelardoni, V. Carnicelli, S. C. Tobias, A. DeBarber, S. Brogioni, S. Ronca-Testoni, E. Cerbai, D. K. Grandy, T. S. Scanlan, R. Zucchi. *FASEB J* **2007**, *21*, 1597.

[22] Y. C. Wu, G. Y.Chang, D. Chang-Yih, W. Shang-Kweia. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 497.

[23] T. C. Chi, S.-S. Lee, M.-J. Su. *Planta medica* **2006**, *72*, 1175.

[24] A. T. Shulgin, W. E. Perry. *The Simple Plant Isoquinolines* Transform Press: 2002.

[25] B. Kelentey. *Acta Pharm. Hung.* **1969**, *39*, 247.

[26] B. Kelentey, E. Stenszky, F. Czollner. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* **1958**, *233*, 550.

[27] A. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL: A Chemical Love Story*. Transform Press: 1991.

[28] J. Beyer, D. Ehlers, H. H. Maurer. *Ther. Drug Monit.* **2006**, *28*, 568.

[29] B. C. Sangalli, W. Chiang. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **2000**, *38*, 671.

[30] J. C. Boehm, J. G. Gleason, I. Pendrak, H. M. Sarau, D. B. Schmidt, J. J. Foley, W. D. Kingsbury. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3333.

[31] B. K. Carté. *BioScience* **1996**, *46*, 271.

[32] M. Debdab, S. Renault, O. Lozach, L. Meijer, L. Paquin, F. Carreaux, J. P. Bazureau. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 805.

[33] C. Jacob. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 851.

[34] R. S. Compagnone, D. J. Faulkner, B. K. Carté, G. Chan, A. Freyer, M. E. Hemling, G. A. Hofmann, M. R. Mattern. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12785.

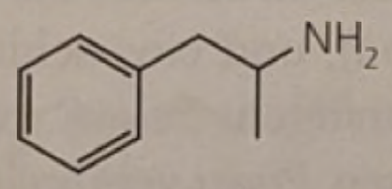
[35] L. S. Konstantinova, O. A. Rakitin. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2617.

[36] P. A. Searle, T. F. Molinski. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6600.
[37] T. Oda, K. Kamoshita, S. Maruyama, K. Masuda, M. Nishimoto, J. Xu, K. Ukai, R. E. Mangindaan, M. Namikoshi. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 385.
[38] L. A. McDonald, G. S. Eldredge, L. R. Barrows, C. M. Ireland. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3819.
[39] M. A. Ciufolini, Y. Shen, M. J. Bishop. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12460.
[40] C. Eder, P. Schupp, P. Proksch, V. Wray, K. Steube, C. E. Muller, W. Frobenius, M. Herderich, R. W. van Soest. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 301.
[41] A. M. Montanari, W. Fenical, N. Lindquist, A. Y. Lee, J. Clardy. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5371.
[42] H. Hashima, M. Hayashi, Y. Kamano, N. Sato. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1757.
[43] C. K. Narkowicz, A. J. Blackman, E. Lacey, J. H. Gill, K. Heiland. *J. Nat. Prod.* **2002** *65*, 938.
[44] D. J. Faulkner. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113.
[45] T. Toyo'oka. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 919.
[46] T. Irman-Florjanc. *Pflugers Arch.* **1996**, *431*, 221.
[47] R. Oishi. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1988**, *92*, 271.
[48] A. Shulgin, A. Shulgin. *TiHKAL: The Continuation.* Transform Press: 1997.
[49] T. Mann, E. Leone. *Biochem. J.* **1953**, *53*, 140.
[50] J. Ey, E. Schomig, D. Taubert. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 6466.
[51] M. Hesse. *Alkaloide - Fluch oder Segen der Natur?* Wiley-VCH: 2000.
[52] M. R. J. Falbe. *Römpp Lexikon, Naturstoffe.* Thieme: 1997.

2. Amphetamin

2.1. Von der Geburtsstunde einer unsterblichen Substanz

Die chemische Struktur von Amphetamin (**1**) (**A**lpha-**M**ethyl**phen**et**h**yl**amin**) taucht erstmals im Jahre 1887 auf. Der rumänische Chemiker *Lazăr Edeleanu*, an der Berliner Universität tätig, beschrieb in dem Artikel „Über einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure" erstmals die Synthese, wobei er die Substanz als Phenisopropylamin betitelte [1]. Interessanterweise sind dann rund vier Jahrzehnte verstrichen, bis in der Literatur erstmals über die physiologischen Eigenschaften berichtet wurde. Vermutlich blieben die interessanten pharmakologischen Eigenschaften von Amphetamin (**1**) für *Edeleanu* unentdeckt - oder er hat sie nie publik gemacht.



1

Amphetamin
α-Methylphenethylamin
Phenylisopropylamin

Dem australischen Wissenschaftshistoriker *Nicolas Rasmussen* ist es zu verdanken, dass Licht in die unbekannten geschichtlichen Anfänge des Amphetamins gebracht wurde. Bevor er 2006 seinen Bericht mit dem Titel *Making the first Anti-Depressant: Amphetamine in American Medicine, 1929–1950* publizierte, stieß man bei der Aufklärung zum exakten historischen Verlauf der Entwicklung des Amphetamins auf manche Ungereimtheiten [2]. Zudem widersprachen sich Zeittabellen aus Lehrbüchern und Lexika. Selbst mit der Verwendung von Primärliteratur, extrahiert aus der Datenbank SciFinder®, in der nebst der strukturellen Suche die Namen der damals tätigen Forscher (*Piness*, *Miller*, *Alles*, *Hartung*, *Munch*, *Prinzmetal*) sowie die Namen der Firma *Smith, Kline and French Laboratories* (*SKF*) eingegeben wurden, war es nicht möglich, den exakten Verlauf zu rekonstruieren. *Rasmussen* arbeitete sich durch verschiedene Archive und konnte sich Zugang zu den *SKF*-Archiven verschaffen, wo er in minutiöser Arbeit, Dokumente, Briefe und Memos zu einem vollständigen Bild formte. Die folgende Schilderung der Historik des Amphetamins orientiert sich deshalb stark an *Rasmussens* Schilderung [2]. Es wurde zudem mit Publikationen anderer Forscher ergänzt.

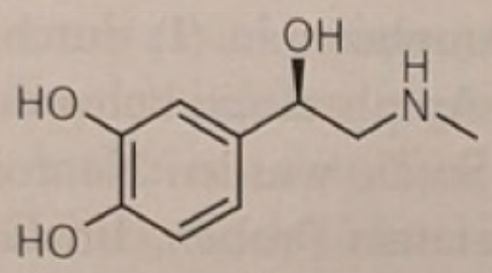
Zu Beginn des 20. Jahrhunderts galt Adrenalin (**2**) als das effektivste Mittel bei asthmatischen Beschwerden, da es die Bronchien erweitert. Dies wusste man bei einem asthmatischen Anfall therapeutisch auszunutzen. Es war bereits um 1905 möglich, relativ reine

Extrakte aus der Nebenniere herzustellen, die von verschiedenen Firmen auch vermarktet wurden, um beispielsweise in einer Schocksituation intravenös verabreicht den Blutdruck zu erhöhen. Oral verabreicht ist Adrenalin aufgrund seiner polaren Eigenschaften nur schlecht resorbierbar. Die Suche nach neuen, besser oral verfügbaren sympathomimetischen Verbindungen führte zum Ephedrin (**3**, siehe auch Kapitel 3.5), das als nächstes auf den medizinischen Markt kam. Es stammte damals ausschließlich aus der traditionellen chinesischen Pflanze *Ma Huang* (Meerträubel, *Ephedra vulgaris*). Ephedrin (**3**) wurde hauptsächlich zum Abschwellen der Nasenschleimhäute bei Erkältung oder Heuschnupfen angewendet und erreichte, nach der Markteinführung 1926 durch *Lilly*, einige Popularität. Die Wirkung gegen Asthma war geringer, die Synthese möglich, aber nicht lohnend, zudem kontrollierten China und *Lilly* den Anbau dieser Pflanze. Die Extraktion aus *Ephedra vulgaris* war immer noch die ökonomischste Quelle für dieses Produkt. Die Nachteile von Ephedrin (**3**) und der Bedarf nach Substitutionsprodukten gaben, zusammen mit dem Wirtschaftsboom der 1920er Jahre, schließlich den Anstoß zur Herstellung von Amphetamin (**1**). In dieser Zeit, wo Kollaborationen von Pharmafirmen und Wissenschaft zu einer fruchtbaren Goldgräberstimmung führten, beschrieb der südkalifornische Biochemiker *Gordon Alles* in seiner Doktorarbeit 1926 die physiologischen Effekte von neuen chemischen Verbindungen. Drei Jahre später, im Juni 1929, nahm er im Selbstversuch Phenylisopropylamin (Amphetamin), ausgehend von Beobachtungen zu den Effekten auf den Blutdruck im Tierversuch, die denjenigen von Ephedrin (**3**) ähnlich waren. Er notierte zu seinem Selbstversuch folgendes: ein Gefühl des Wohlbefindens, Herzrasen (Palpitation), und eine schlaflose Nacht, in der seine Gedanken von einem Thema zum nächsten sprangen. Schon zwei Tage später wurde die Substanz einem Patienten des Allergiespezialisten *Piness* verabreicht. Die Symptome eines Asthmaanfalls konnten dabei nur schwach gelindert werden. Hingegen zeigte der Patient die gleichen „Nebeneffekte", wie *Gordon Alles* sie erfuhr. Wenig später, im Juli 1929, präsentierte *Piness* die Resultate der Asthma- und Heuschnupfenbehandlung mit Amphetamin (**1**) der *American Medical Association* (AMA).

Im Jahre 1930 erschien eine Publikation, in welcher *Piness*, *Miller* und *Alles* der strukturellen Modifikation von Ephedrin (**3**) nachgingen [3]. Der mit Ephedrin (**3**) strukturell verwandte Hoffnungsträger Phenylaminoethanol (**4**) war, oral verabreicht, gänzlich ohne physiologische Wirkung. Durch den Verlust der Wirkung von Phenylaminoethanol bei oraler Einnahme kam die Frage nach dem Weshalb auf [4]. Die beiden Substanzen Phenylaminoethanol (**4**) und Ephedrin (**3**) unterscheiden sich „nur" durch die beiden Methylgruppen (α-Methyl und *N*-Methyl). Um der Relevanz dieser Methylgruppen auf den Grund zu gehen, untersuchten die Forscher diverse modifizierte Substanzen, darunter Amphetamin (**1**) (damals tauchte nur der Name Phenylisopropylamin auf) [3]. Aus heutiger Sicht interessiert natürlich die Frage, weshalb sie die Analogie und die strukturelle Synthese nicht forcierten und *N*-Methylamphetamin (Methamphetamin, siehe Kapitel 3.1.) untersuchten, was – zumindest aus heutiger Sicht – die logische Konsequenz gewesen wäre. Phenethylamin (**5**) und *N*-Methylphenethylamin (**6**) wurden im Rahmen dieser Versuchsreihe ebenfalls untersucht, hoben sich jedoch nicht hervor. Aus ihren Untersuchungen manifestierten die Forscher die Wichtigkeit der α-Methylgruppe. Diese sollte für die Stabilität des Moleküls bei der oralen Einnahme entscheidend sein.

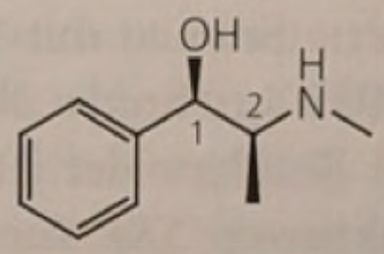
Nach ersten Tests an Hunden wurde dann auch die blutdrucksteigernde Wirkung am Menschen näher untersucht. Ein Milliliter einer 5%-Lösung (= 50mg) subcutan verabreicht erhöhte den Blutdruck markant über einen Zeitraum von acht Stunden. Des Weiteren

berichteten die Versuchspersonen von trockenen Mund- und Nasenschleimhäuten. Die gleichen Effekte stellten sie, nach einer längeren Anflutdauer, auch bei oraler Einnahme fest. Erstaunlicherweise erwähnen sie in keinem Wort die stimulatorischen Eigenschaften von Amphetamin (**1**), die bei dieser Dosis (50mg) deutlich vorhanden sind und nicht unbemerkt bleiben konnten (siehe Diskussion). Die Frage ist nicht, *ob* sie diese Resultate unterschlagen haben, sondern *weshalb*. Entweder wollten sie in Ruhe an einem besseren Medikament forschen und Bestehendes weiterentwickeln, ohne „schlafende Hunde zu wecken". Oder aber sie waren sich des Suchtpotenzials und der Marktchancen bewusst und verheimlichten diesen Aspekt vorsätzlich, weil die Nebenwirkungen zum Aus für Amphetamin (**1**) als Asthmamittel geführt hätten. Suchten sie deshalb nach einer anderen Indikation?



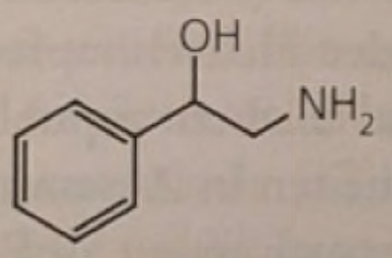
2

R-Epinephrin
(*R*-Adrenalin)



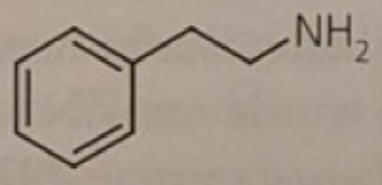
3

[1*R*,2*S*]-(-)-Ephedrin



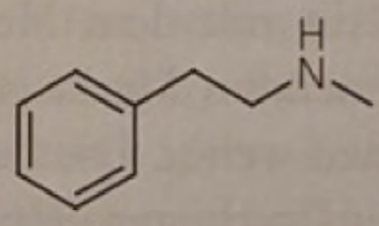
4

Phenylaminoethanol



5

Phenethylamin



6

N-Methylphenethylamin

Noch im selben Jahr (1930) reichte *Alles* ein Patent ein, das 1932 erteilt wurde [5]. Geschützt wurde die Verwendung von Amphetamin (**1**) in der Form eines Salzes, das im Tier oder im Menschen ephedrinähnliche Effekte zu erzeugen vermochte. Die Pressor-Aktivität von Amphetamin (**1**) wurde 1931 von *Hartung* und *Munch* bestätigt [6]. Im Jahre 1933 publizierte *Alles* intensivere Untersuchungen zur physiologischen Wirkung von Amphetamin, inklusive Beeinflussung auf Blutdruck, und Atmungsfrequenz [7]. Weiter wurde die Toxizität in Meerschweinchen bestimmt. Hier wurden erstmals weitere beobachtete Effekte wie Mydriasis (Pupillenerweiterung), Piloreaktion (Aufrichten der Körperhaare; „Gänsehaut"), Tremor (Zittern) und Verkrampfungen erwähnt. In einer weiteren Studie präsentierten *Alles* und *Prinzmetal* die Effekte von Amphetamin (**1**) auf die Entspannung der Bronchien [8].

Alles suchte während der nächsten Jahre ein Medikament zur oralen Asthmabehandlung, das dem Ephedrin überlegen war und keine stimulatorischen Effekte haben sollte. In der Zwischenzeit versuchte er eine Indikation für sein gescheitertes Asthmamittel zu finden; aus diesem Grund verteilte er im Jahr 1933 Amphetaminproben an *Nathanson* sowie an *Prinzmetall* und *Bloomberg*, die es mit gewissem Erfolg an Narkolepsie-Patienten testeten [9]. Des Weiteren wurden ein Psychiater und ein Gynäkologe beliefert. Der Wissenschaftshistoriker *Rasmussen* zitiert hierzu den Soziologen *Rein Vos* mit der denkwürdigen Formulierung *„drug looking for a disease"*. Währenddem *Alles* sein eigenes Netzwerk nutzte, um seiner Erfindung zum Erfolg zu verhelfen, tauchte erstmals Benzedrin®, lanciert von der Pharmafirma *Smith*,

Kline and *French* (*SKF*) auf. *Fred Nabenhauer* entwickelte für *SKF* die freie Base von Amphetamin (**1**) in flüchtiger Form als Inhaler. 1933 wurde für den Benzedrin-Inhaler als „schleimhautabschwellendes Mittel" Werbung betrieben. Es handelte sich um die gleiche Substanz wie bei *Gordon Alles*, der ausschließlich die Salzformen patentierte. Die Erfindung sei unabhängig erfolgt, wie *SKF* betonte. Nach einem Patentstreit wurden *Alles* 5 Prozent *Royaltys* (Tantiemen) auf den Verkauf von Benzedrin®-Salzen zugesprochen. Von da an arbeiteten *SKF* und *Alles* zusammen.

Die wissenschaftliche Literatur wurde zu einer Arena für Werbung, *SKF* sponserte Studien, welche die Wirksamkeit bezeugte und neue Anwendungsgebiete eröffnen sollte. Die Verflechtung des *SKF*-Managements mit *Alles* und dessen Netzwerk schritt voran: *Nathanson* führte placebokontrollierte Studien mit 10mg Amphetamin (**1**) durch, und *Prinzmetall* und *Bloomberg* publizierten 1935 ihre Studie über mit Amphetamin behandelte Narkolepsie-Patienten [9]. Aufgrund der Resultate der letzteren Studie wurden Neurologen und Psychiater aufmerksam und kontaktierten *SKF* für Amphetamin-Proben. Im Gegenzug lieferten sie Ergebnisse. Bevor *SKF* die Zulassung bei der *American Medical Association* (*AMA*) einreichen wollte, mussten mehr Daten generiert werden, was später bessere Werbe- und Verkaufsmöglichkeiten eröffnen sollte.

Von *SKF* gesponserte Studien zu Indikationen wie *Dysmenorrhoe* (Schmerzen und andere Beschwerden, die mit dem Menstruationszyklus auftreten) oder Heuschnupfen, in denen *SKF* einen lohnenden Markt gesehen hatte, waren negativ und blieben unpubliziert. Dennoch suchte man weiter. Die Substanz wurde mit ZNS-Krankheiten in Zusammenhang gebracht, und der Psychiater *Abraham Myerson* startete 1936 Untersuchungen zu Effekten von Amphetamin (**1**) auf den Gemütszustand von Individuen. Dabei kam er zum Schluss, dass in gewissen neurotischen Patienten die Verabreichung von Amphetamin (**1**) nicht heilend, aber dennoch „definitiv verbessernd" wirkte. *Myerson*, der in den USA eine geachtete Persönlichkeit war, und unter anderem auch Autor von verschiedenen Büchern (*The nervous housewife*), war von Amphetamin (**1**) so begeistert, dass er zusammen mit *SKF* auf dem Psychopharmaka-Markt eine Nische dafür fand. Das *Time Magazine* publizierte im September 1936 [10] seine „positiven Resultate" zum „höchst bemerkenswerten Einfluss" („*very remarkable influence*") von Benzedrin in depressiven und selbstmordgefährdeten Menschen und schrieb weiter: „*Benzedrine also has very interesting and favorable results in a good many of those normal and quasi-normal (such as hangover) states where the individual has not had sufficient rest or is depressed in the morning.*" [a)]

Aber *Myerson* war bei weitem nicht der einzige Amphetamin-Enthusiast; über sechzig Neurowissenschaftler arbeiteten 1936 an klinischen Studien und waren begierig, die Substanz im Hinblick auf mentale Fähigkeiten zu testen. *Alles* Freund *Nathanson* berichtete, dass 80 Prozent seiner 40 depressiven Patienten eine Verbesserung erlebten und nicht mehr mit chronischer Müdigkeit kämpften, ihre Erschöpfungsgefühle nachließen und sich ein generelles Gefühl von Wohlbefinden einstellte. Eine solche Hebung der Stimmung, bis hin zu Euphorie, erfuhren auch achtzig Angestellte der Klinik, die Amphetamin (**1**) als „Kontrollgruppe" einnahmen. 1937 entschied sich *SKF* für den psychiatrischen Markt, mit einer Anwendung, bei der Benzedrin hauptsächlich zur Verbesserung der Stimmung eingesetzt werden sollte. Für diesen Zweck startete *SKF* eine weitere Runde klinischer Studien, deren Essenz sich wie folgt zusammenfassen lässt: Menschen mit schwachen Depressionen schienen unterstützend zur Gesprächstherapie zu profitieren, hingegen zeigte sich bei der Behandlung

[a)] „Benzedrin zeigt auch sehr interessante und vorteilhafte Resultate bei einer ganzen Menge normaler und quasi-normaler Zustände (wie Kater), bei denen die Person nicht genügend ausruhen konnte oder morgens deprimiert ist."

von schweren Depressionen, Angstzuständen und Schizophrenie keine Verbesserung, sondern eine Verschlimmerung des Zustands der Patienten. Selbst *Myerson* erkannte in keinem Fall eine Verbesserung in seiner Studie mit schwer psychotischen Patienten. Dennoch erhielt *SKF* im Dezember 1937 die Zulassung und zwar für Narkolepsie, postencephalitisches Parkinson-Syndrom sowie für Stimmungsverbesserung bei Depressionen und andere psychiatrische Indikationen. Die Werbung für Benzedrin durfte von nun an in medizinischen Fachzeitschriften erscheinen. Diese Zulassung war offenbar ein Kompromiss zwischen den Vorsichtsmaßnahmen der *American Medical Association (AMA)* und dem Ziel von *SKF*, Benzedrin® generell als Mittel gegen Müdigkeit und Depression anzuwenden. Obwohl die *AMA* verhindern wollte, dass Benzedrin® der psychiatrischen Kontrolle entgleiten und von „normalen" Menschen als „Pick-me-up"-Pille verwendet werden würde, entwickelte sich kurze Zeit darauf nichtsdestotrotz ein Untergrund-Gebrauch von Benzedrin®. Die aufputschende Wirkung hatte sich offensichtlich herumgesprochen; erneut veröffentlichte das *Time Magazine* im Mai 1937 einen Artikel mit dem Titel *„Pep-Pill Poisoning"* [11]. In dem Artikel wird von College-Studenten berichtet, die das Mittel überdosierten. *„No more of two of these pills should be taken in a 24-hour period"* („Innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums sollten nicht mehr als zwei dieser Pillen genommen werden"). Weil wenig über die kumulativen Effekte bekannt war und die Dosis stark vom einzelnen Individuum abhing, wurde die Warnung ausgesprochen, Benzedrin® nicht ohne Rat eines Arztes einzunehmen.

Wissenschaftlich differenzierte Stimmen gab es auch 1938 nur bedingt. *Bahnsen*, *Jacobsen* und *Thesleff* publizierten eine umfangreiche Studie zu Amphetamin, das von ihnen „Mecodrin" genannt wurde [12]. Sie bemerken, dass in der Literatur *„keine Nebenwirkungen im größeren Umfang"* publik gemacht wurden, jedoch von vermindertem Appetit, Herzklopfen, Handtremor und Schlaflosigkeit die Rede sei. Sie weisen auf den rein medizinischen Gebrauch hin, der im Übrigen nicht ganz festgelegt sei. Ferner untersuchen sie, inwieweit chronischer Konsum anaphylaktische Zustände, Gewöhnung, Abstinenzsymptome, „Benzedrinismus" oder „Mecodrinismus" entstehen lässt. Während den ein bis zwei Jahren, in denen sie Amphetamin (**1**) zu Studienzwecken verabreichten, *„wurde nichts festgestellt, was eine periodische kurzfristige Einnahme kontraindiziert"*, und ganz besonders heben sie hervor, dass *„die zuzeiten auftretende Euphorie nicht den Drang nach fortgesetzter Einnahme hervorrief ..."*. Sie verglichen eine Kontrollgruppe mit einer Mecodringruppe (20mg Amphetamin (**1**) für die Männer, 10mg für die Frauen) bestehend aus jeweils rund hundert Personen. Die Tabelle 1 zeigt eine Auswahl aus dem Fragebogen [12].

Tabelle 1. Wirkungen von Amphetamin (**1**) gemäß einer Studie aus dem Jahre 1938 [12].

Prüfkriterium	Kontrollgruppe [%]	Amphetamin-Gruppe [%]
Gesteigerte Arbeitslust	3.1	31
Pflichtmäßige Arbeit	4.2	27
Verminderte Müdigkeit	13.7	29
Allgemeines Wohlbefinden	5.3	32
Kopfschmerzen	12.6	20
Erschwertes Einschlafen	6.5	28

Nach einer Reihe von Reaktionstests und Befragungen kommen die Autoren in ihren Schlussfolgerungen u.a. zu folgendem: *„Ebenso wenig treten Symptome auf, die die Fähigkeit zur Bedienung von Präzisionsmaschinen oder zur Führung von Kraftwagen ausschließen."* Sie sprechen dann aber doch eine gewisse Warnung aus: *„Zum Schluss sei darauf hingewiesen, dass die Auffassung, die ab und zu in Laienkreisen zum Ausdruck kommt, dass Amphetamin die physiologische Ruhe ersetzen kann ('Ferientabletten'), nicht stark genug bekämpft werden kann."*

Der nicht fachgemäße Gebrauch von Benzedrin® nahm ironischerweise durch diese Warnung vermutlich verstärkt seinen Lauf. *Rasmussen* schreibt [2]: *„SKF did its best to downplay any association between drug abuse and amphetamine"* („SKF gab sich große Mühe, jegliche Verbindungen zwischen Drogenmissbrauch und Amphetamin herunterzuspielen").
1939 startete *SKF* eine großangelegte Werbekampagne mit ganzseitigen Inseraten, um die Aufmerksamkeit auf die Prävalenz von milder Depression zu richten. In ihren Inseraten beschrieben sie die Symptome so vage, dass sich jeder angesprochen fühlen durfte. Der Patient mit milden Depressionen hat, laut der *SKF*-Werbung, um nur einige zu nennen, folgende Symptome: 1.) Apathie, unangemessener Pessimismus, 2.) subjektive Schwierigkeiten im Denken… 3.) subjektive Gefühle von Schwäche 4.) Hypochondrie.

„The first ten years" wie eine der folgenden Werbungen zeigt (Abb. 1), ist etwas optimistisch; auf zehn Jahre kommt man, laut *Rasmussen*, wenn die Forschung vor *Gordons* „Entdeckung" 1929 dazugezählt wird. Aber die ersten zehn Jahre vermitteln den Eindruck einer soliden (längeren) Erfolgsgeschichte.

Diese Beschreibungen sowie das Inserieren in Zeitschriften die hauptsächlich die Allgemeinmedizin behandelten, verbreiterten das Anwendungsgebiet von Benzedrin® zusehends. Einerseits fokussierten die Marketingstrategen von *SKF* in diesen Zeitschriften die Zielgruppe der Allgemeinmediziner: ältere Menschen, Frauen in der Menopause und chronisch Kranke. Ein Slogan lautete 1944: *„When apathy prolongs convalescence"* („Wenn Apathie die Genesung verzögert"). Auf der anderen Seite publizierten Wissenschafter, die im Titel der Publikation als unabhängig auftraten und im Dienst der öffentlichen Universitäten standen, neue Ergebnisse wie z.B. 1940 erneut *Prinzmetal* und *Alles* [14]. Wie erwähnt, bezog *Alles* 5 Prozent Royaltys aus den Amphetamin-Verkäufen; wie willentlich dieses Abkommen geheimgehalten wurde ist nicht bekannt. Sie untersuchten die Effekte der optischen Isomere an gesunden Menschen und an Narkolepsie-Patienten und kamen zum Schluss, dass die zentralen Effekte des Dextroisomers gegenüber dem Levoisomer drei- bis viermal stärker waren [14]. Auch wenn diese ersten Resultate zu den optischen Isomeren später bekräftigt wurden, dienten wissenschaftliche Publikationen, wie auch heute noch, dem Generieren von Aufmerksamkeit und Steigern der Popularität.

Die anfänglich als „Nebenwirkungen" erkannten Effekte waren dermaßen ausgeprägt, dass Amphetamin (**1**) schließlich zu Zeiten des Zweiten Weltkrieges genau für diese Indikationen gebraucht wurde. So wurde den Soldaten durch Werbung ein amphetaminhaltiges Mittel empfohlen, das in schwierigen Situationen helfen sollte. Die physiologischen und psychologischen Wirkungen von Amphetamin (**1**) schienen für einen Krieger wie geschaffen zu sein. Die Bilder von *SKF* in Abb. 1 unten sprechen für sich.

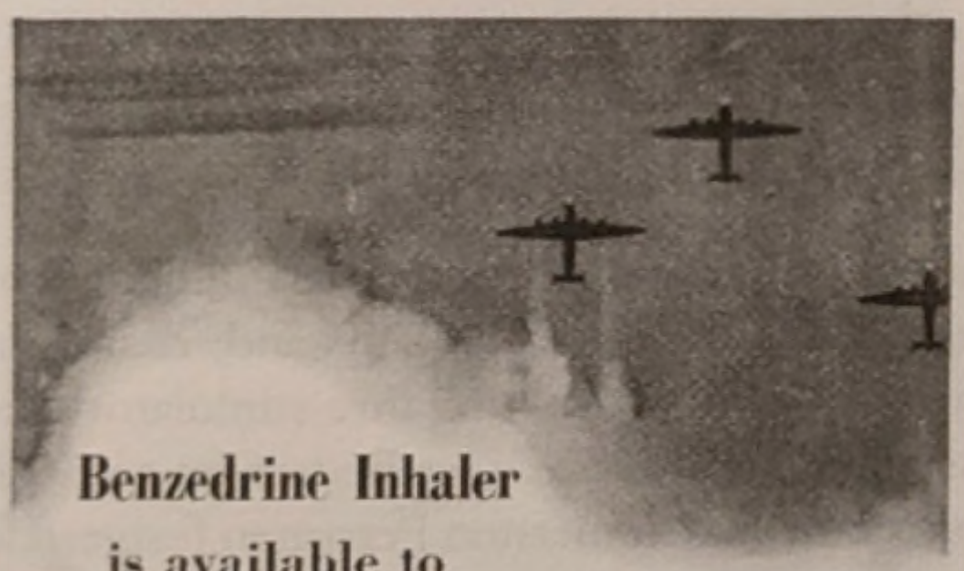


Abb. 1. Werbung für Amphetamin: Der Benzedrin-Inhalierstift wie auch Benzedrin-Tabletten wurden für sehr unterschiedliche Zwecke vermarktet. Aus der Zeitschrift JAMA, in den 1930er und 1940er Jahren [13].

Der Zugang zu diesem Medikament war auch denkbar einfach, da es bis Ende der 1940er Jahre keiner Verschreibungspflicht unterlag. Anzumerken gilt dennoch, dass einige der Rückkehrer des Zweiten Weltkrieges weiterhin die „Go-pills" konsumierten und offenbar in nicht zu vernachlässigendem Ausmaß an der epidemischen Verbreitung von Amphetamin (**1**) mitgewirkt haben [15]. Die Zivilgesellschaft wurde sozusagen von den Erfahrungsberichten des militärischen Personals infiziert.

Der kontrollierte militärische Gebrauch von Amphetamin (**1**) ist bis in die heutige Zeit aktuell [45]. *Rasmussen* schätzt, dass Ende des Zweiten Weltkrieges jeden Tag zwei Millionen Amphetamin-Pillen (à 10mg) konsumiert wurden [2], die eine Häfte gegen milde Depressionen, die andere zur Gewichtskontrolle. Dieser Markt des „Off-Label-Use" entwickelte offenbar unabhängig von *SKF* eine Eigendynamik und war zersplittert in kleine Firmen, die in solchen Diätpillen Amphetamin (**1**) zusammen mit anderen Wirk- und Placebo-Stoffen vermarkteten. Der Benzedrin-Inhaler blieb laut *Rasmussen* bis Ende der 1940er Jahre frei verkäuflich. Andere Quellen [15, 16] geben den freien Verkauf der Tabletten bis 1951 und des Inhalers bis 1959 an. Danach wurde Amphetamin (**1**) großzügig gegen Depressionen (siehe auch Exkurs zu Antidepressiva) und Übergewicht (siehe auch Exkurs zu Anorektika) *verschrieben* (Abb. 2) und erreichte 1967 die Spitze von 31 Million verschriebenen Rezepten. In den USA wurden 1958 dreieinhalb Milliarden Tabletten produziert, was sich 1970 auf zehn Milliarden steigerte. Brisant ist der Umstand, dass zeitweise, laut Referenz [15] 50-75 Prozent (!) des auf dem Schwarzmarkt gehandelten Amphetamins von legal produzierten Quellen abgezweigt wurde. Für die detailliertere Abhandlung der späteren geschichtlichen Entwicklung von Amphetamin sei auf die weiterführenden Referenzen [2, 42-43] verwiesen.

Diskussion

Die nicht erwähnten Nebeneffekte der Stimulation und des gesteigerten Wohlbefindens waren schon in den Anfängen eigentlich zentrale Haupteffekte. Der Umstand, dass Amphetamin (**1**) eine Substanz ist, die bereits bei normal hoher Dosierung ihre stimulatorische Wirkung zeigt, lässt den Schluss zu, dass bewusst gehandelt wurde. Der Bedarf an zusätzlicher Energie und subjektiv verstärkter Motivation kann bei den meisten Personen festgestellt werden. So erstaunt es aus heutiger Sicht auch nicht, dass der Benzedrin-Inhaler zuerst als Mittel gegen verstopfte Nasen auf den Markt geworfen wurde, woraus sich eine Eigendynamik entwickelte, aus der kurz darauf ein massiver Anstieg des Gebrauchs und Absatzes von Amphetamin hervorging.

Rasmussen betitelt seine Publikation mit *Making the first Antidepressant* [a] [2]. Dass es zum Ersten „gemacht wurde" ist nach Sichtung der Daten nicht von der Hand zu weisen. Iproniazid (siehe dort) trägt üblicherweise den Titel des „ersten Antidepressivums". Auch im heutigen Forschungsumfeld der Pharmafirmen wird oft, nicht unbedingt zum Nachteil der Patienten, dieser Weg „drug looking for a disease" beschritten. Eine neue, *in vitro* auf dem gewünschten Target aktive Verbindung wird im Menschen angewendet, um sehen, was sie wirklich „macht", um später eine eventuelle Indikation zu finden. Heutzutage wird verantwortungsvoller untersucht, zudem setzen die Behörden wie die mächtige FDA strenge Auswahlkriterien für die Zulassung einer Indikation an. Welche Substanz in der Menschheitsgeschichte wirklich als erste eingesetzt wurde, um milde oder starke Depressionen zu „behandeln", bleibt hingegen eine andere Frage und soll hier nicht abschließend diskutiert werden. Zur Auswahl stehen Alkohol und Cannabis, um nur die zwei meistkonsumierten zu nennen.

[a] „Herstellung des ersten Antidepressivums".

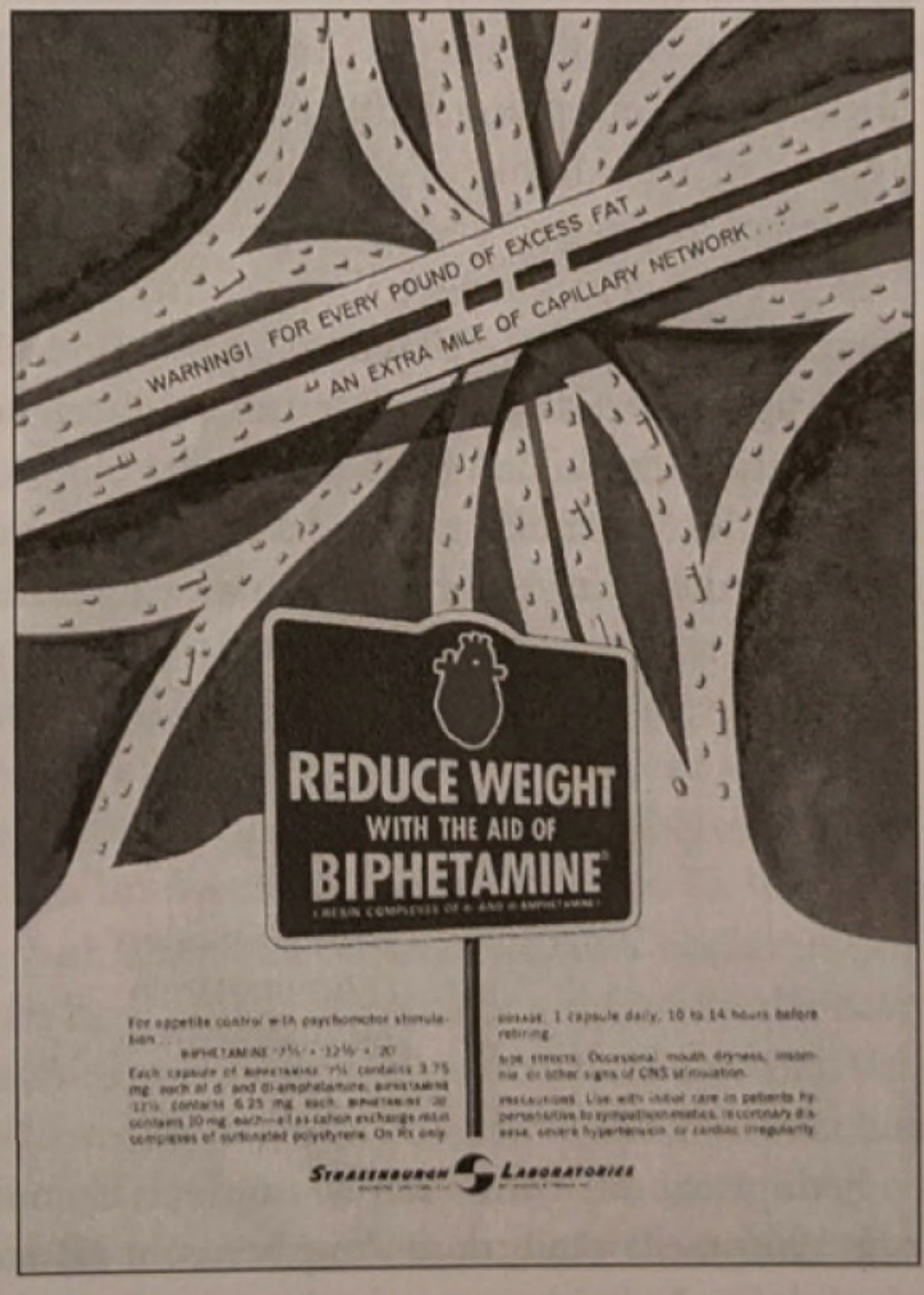


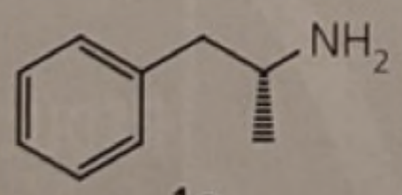
Abb. 2. Werbung für Amphetamin [44] als Antidepressivum (oben; l: 1952, r: 1951) und zur Gewichtsreduktion (unten, 1950er Jahre). Dexedrin = *S*-Enantiomer von Amphetamin. Nach dem Ablauf des Patentschutzes im Jahr 1949 (*SKF*) kamen diverse Nachahmerprodukte mit Amphetamin, z.B. unter Namen wie Raphetamin oder Biphetamin, auf den Markt.

Es sei hier nur am Rande auf ein Gedankenspiel verwiesen: Welchen Einfluss hätte wohl das Entdecken der aufputschenden Wirkungen von Amphetamin (1) rund 40 Jahre früher – zu Zeiten der Erstsynthese im Jahr 1887 [1] – auf die nachfolgenden Geschehnisse in Wirtschaft, Gesellschaft und Politik genommen (z.B. Erster Weltkrieg)?

Interessant wäre zweifellos ein Statement von *SKF* zu *Rasmussens* Resultaten gewesen, setzt er doch mit seinen Schilderungen die damals tätige Pharmaindustrie, allen voran *SKF*, in ein diffuses Licht.

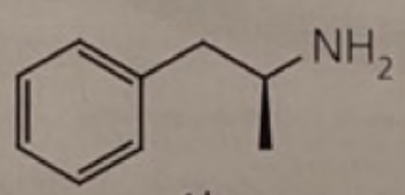
2.2. Der therapeutische Gebrauch heute

Trotz der Sucht- und Missbrauchsproblematik wird Amphetamin (**1**) auch heute noch ein therapeutischer Nutzen beigemessen. Dazu wurden Retardierungsformulierungen wie Adderall XR® (extended release) oder Amid-gebundene Formen (siehe Vyvanse®, Kapitel 3.3.) entwickelt, die Amphetamin (**1**) kontinuierlich, dafür weniger schnell freisetzen. Amphetamin (**1**) dient primär zur Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) und von Narkolepsie. Die Idee der Retardierung bei Adderall® beruht auf dem Verwenden verschiedener Amphetamin-Salze; es wird das racemische Sulfat- und Aspartatsalz sowie enantiomerenreines Sulfat- und Saccharatsalz verwendet. Die Enantiomere sind insgesamt im Verhältnis (+)-*S*-Amphetamin (**1a**) zu (-)-*R*-Amphetamin (**1b**) = 3:1 vorhanden. Diese Salze weisen unterschiedlich schnelle Absorptionsraten auf [17]. Weiter verwendet Adderall XR® das Microtrol®-Dosiersystem, welches Kügelchen enthält, die sich unterschiedlich schnell auflösen und somit Amphetamin (**1**) zu verschiedenen Zeitpunkten freisetzen. Trotz dieser Verzögerungsmaßnahmen wird Adderall XR® für andere Zwecke missbraucht. Im Internet findet man massenweise anekdotische Berichte, wie Studenten besser lernen und Lastwagenfahrer länger konzentriert fahren können. Eine wissenschaftliche Studie mit über 4000 Studenten in den USA kam zum Schluss, dass der Gebrauch/Missbrauch von Amphetamin (z. B. Adderall®) größer ist als der von Methylphenidat (Ritalin®) [18]. Zur chemischen Retardierung von Amphetamin: siehe auch Lisdexamfetamin im Kapitel 3.3.



1a

S-Amphetamin
D-Amphetamin
(+)-Amphetamin



1b

R-Amphetamin
L-Amphetamin
(-)-Amphetamin

Amphetamin wird auch heute noch im militärischen Kontext verwendet [45]. Spätestens seit 1966 weiß man, dass Amphetamin (**1**) sich eher dazu eignet, die Leistungsfähigkeit in ermüdeten Individuen wieder herzustellen, als dass eine Leistungssteigerung gegenüber normalen Individuen erreicht wird [19]. Diese Erkenntnis war speziell im Militär von erheblicher Wichtigkeit. Sie steht im Widerspruch zur These, dass Amphetamin-Konsum ausschließlich schädlich ist. Diesem Umstand ist es wahrscheinlich zuzuschreiben, dass in bestimmten Si-

tuationen wie z.B. im ersten Golfkrieg (*Desert Storm* und *Desert Shield*) Amphetamin (**1**) abgegeben wurde. Die Piloten, welche diese „Go-pills" bestehend aus 5mg *S*-Amphetamin (**1a**) einnahmen, berichteten positiv über die Effekte; im Gegensatz zum *„recreational use"* wurden die kleinen Portionen alle vier Stunden oral eingenommen, und der Konsum von Fachpersonal überwacht [19]. Die Geschichte des Gebrauchs und Missbrauchs von Amphetamin (**1**) ist ambivalent und wiederholt sich, wenn auch etwas weniger akzentuiert [2, 42-43].

2.3. Pharmakologische Wirkungen von Amphetamin

Viele Jahrzehnte sind verstrichen, seit *Gordon Alles* erstmals die Wirkungen am eigenen Leib erfuhr (1929). Seitdem sind weltweit über tausend Tonnen dieser Substanz legal und illegal produziert und konsumiert worden. Die neuen Erkenntnisse der physiologischen Wirkungen entsprangen den aktuellen Methoden und Weltbildern ihrer Zeit. Wie in der Wissenschaft üblich, wurden aufgestellte Hypothesen entweder falsifiziert oder über die Jahre ergänzt und weiterentwickelt – ein Prozess, der in naher Zukunft nicht zum Stillstand kommen wird. Neue Methoden werden neue Fragen aufwerfen. In diesem Zusammenhang werden die Wirkungen und deren Mechanismen diskutiert.

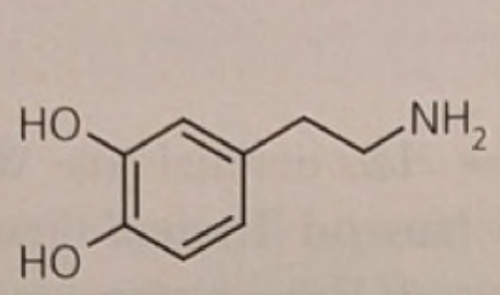
2.3.1. Physiologische Wirkungen von Amphetamin

Oral verabreichtes Amphetamin (**1**) wird dank guter Lipidlöslichkeit nahezu vollständig aus dem Dünndarm resorbiert [22]. Im Blutkreislauf überwindet es die Blut-Hirn-Schranke und entfaltet dort seine Wirkung in erster Linie, indem es die primären Catecholamine Dopamin (DA, **7**) und Norepinephrin (NE, **8**) aus den präsynaptischen Speicherorten freisetzt [20-23]. Durch diese Mechanismen werden schließlich die komplexen psychologischen und physiologischen Eigenschaften ausgelöst. Dabei treten verschiedene Wirkungen je nach Dosis und Applikationsart auf [23]. Bei niedrigen oralen Dosen (5–20mg, Wirkzeit 4–6h) werden der Blutdruck und die Herzfrequenz erhöht, und die Bronchialmuskulatur entspannt sich. Die Sympathikusaktivierung ist das evolutionäre Überbleibsel der Vorbereitung auf Flüchten und/oder Kämpfen; dies zeigt sich auch im psychologischen Bereich. Es wird von einer gesteigerten Aufmerksamkeit, Wachheit und Euphorie berichtet. Dabei verlieren „sekundäre Tätigkeiten" wie Essen und Schlafen an Bedeutung. Man erlebt ein Gefühl der Stärke. Rededrang und eine verstärkte motorische Aktivität begleiten diesen Zustand. Bei Versuchstieren macht sich die Freisetzung von NE im ZNS durch Zunahme der motorischen Aktivität bemerkbar [22]. Es wird allerdings berichtet, dass – obwohl die Leistungsfähigkeit (durch Herabsetzen des subjektiven Empfindens der Erschöpftheit und physiologische Bereitstellung kräfterelevanter Versorgungsmechanismen) kurzfristig zunimmt – die Geschicklichkeit und die Feinmotorik darunter leiden.

Bei mittleren Dosen (10–30mg) werden allgemein die beschriebenen Effekte verstärkt. Man ist offenbar unter ausgeprägten Erregungszuständen hellwach und empfindet während

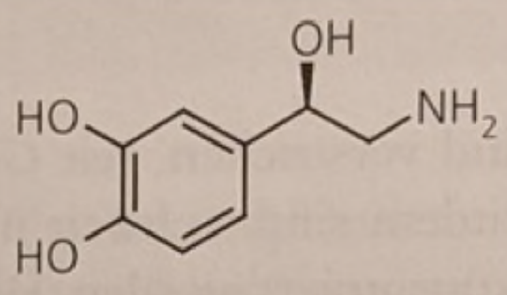
Stunden kein Schlafbedürfnis. Nach dem *High* folgt ein tiefer Schlaf. Unter Umständen kann die vollständige Normalisierung der Schlaf-Wachphasen viele Tage dauern. Depression und Müdigkeit gelten als Gegenreaktion auf eine einmalige hohe Dosis wie auch auf längere Anwendung niedriger Dosen. Hohe Dosierungen können teils sehr lange anhaltende und ausgeprägte Wirkungen erzeugten.

Zu stereotypem Verhalten kommt es bei chronischem Konsum. Dies wird zumindest im Tierversuch durch Dopamin (**7**) ausgelöst und kann mit Neuroleptika unterdrückt werden [22]. Gleichzeitig wird von plötzlichen Aggressionsausbrüchen und gewalttätigem Verhalten berichtet. Das Ausmaß solcher Wirkungen hängt sehr von der Persönlichkeitsstruktur ab und kann stark variieren. Zudem sind paranoide Wahnvorstellungen und starke Appetitlosigkeit weitere Symptome chronischen Konsums.



7

DA
Dopamin



8

NE
R-Norepinephrin
(*R*-Noradrenalin)

Tierversuche bestätigen, dass nach häufigem Konsum von Amphetamin (**1**) das natürliche Belohnungssystem zunehmend versagt und nach wiederholten Gaben die Wirksamkeit von Amphetamin (**1**) durch Entleerung der Monoaminspeicher abnimmt. Man spricht bei dieser Form der Toleranzentwicklung von Tachyphylaxie [22] (Details siehe z. B. [24]). Bei der chronischen Anwendung in Tieren stellte man einen signifikanten Mangel an Dopamin (**7**) und des Enzyms Tyrosinhydroxylase fest; letzteres dient der Synthese von Dopamin (**7**) im Gehirn. Daraus lässt sich schließen, dass Neuronen geschädigt werden und die üblicherweise freigesetzten Mengen an Dopamin (**7**) nicht genügen, um ein positives Empfinden auszulösen. Die Mengen an Dopamin (**7**), die aus befriedigenden Prozessen und Freude an einem positiven Ereignis ausgeschüttet werden, sind offensichtlich zu niedrig, um die belohnende Wirkung natürlich zu erzeugen. Das Belohnungsgefühl stellt sich unter Umständen nur noch ein, wenn ein Dopamin-Ausschütter wie Amphetamin (**1**) konsumiert wird, was letztlich die chronische Zufuhr als „Suchtstoff" erklärt.

2.3.2. Zum zentralen Wirkungsmechanismus von Amphetamin

Hier muss vorausgeschickt werden, dass in Publikationen vor dem Jahre 2001 primär die Interaktion mit der dopaminergen Neurotransmission (Freisetzung sowie Wiederaufnahmehemmung von Dopamin (DA, **7**)) im Fokus der Wissenschaft stand. Danach erfolgt grundsätzlich eine Erhöhung der frei verfügbaren Dopaminmenge. Erst *Rothman* et al. ergänzte 2001 mit der *noradrenergen Hypothese* und lenkte vermehrt die Aufmerksamkeit auf die Interaktion von Amphetamin (**1**) mit Norepinephrin (NE, **8**) [25] (siehe Tabelle 2). Die zentrale Rolle von NE (**8**) als Neurotransmitter scheint sich bei der Wirkung von Amphetamin (**1**)

und anderen, bezüglich des subjektiven Wirkprofils verwandten psychoaktiven Substanzen (z. B. Cocain und Methamphetamin) zu bestätigen [22, 26, 27]. DA (**7**) wird für die euphorisierende, NE (**8**) für die zentral stimulierende, antriebssteigernde Wirkung verantwortlich gemacht [22]. Bei hohen Dosen kann auch die serotonerge (5-HT) Neurotransmission eine Rolle spielen [27]. Zudem haben *Del Arco* et al. in ihren Untersuchungen an Ratten gezeigt, dass bei der intracerebralen Verabreichung von Amphetamin (**1**) nebst DA (**7**) und NE (**8**) die extrazellulären Konzentrationen von Glutamat, Aspartat, GABA, and Taurin erhöht werden [28]. Für die gesteigerten Konzentrationen der Catecholamine sind zwei Mechanismen verantwortlich: Zum einen werden die jeweiligen Monoamintransporter (siehe Exkurs Monoamin-Transporter) „umgepolt", so dass sie statt vom synaptischen Spalt ins Zellinnere von der Präsynapse in den synaptischen Spalt transportieren (*reverse transport*). Zum anderen wird die Wiederaufnahme durch diese Transporter gehemmt.

Norepinephrin – ein entscheidender Faktor? Noradrenerge Hypothese

Man erkannte an und für sich bereits früh, dass Amphetamin (**1**) nebst DA (**7**) auch die NE-Ausschüttung fördert [29]. Jedoch tätigten nahezu alle Forscher ihre Untersuchungen rund um die dopaminerge Neurotransmission, so dass die noradrenerge Neurotransmission lange nicht beachtet wurde. Die im Jahr 2001 von *Rothman* et al. [25] postulierte „Noradrenerge Hypothese" schreibt das positive Empfinden von psychostimulierenden Substanzen vor allem NE (**8**) zu. Dabei wird nicht angezweifelt, dass DA (**7**) der Mediator für die Aufrechterhaltung der Selbstverabreichung von Substanzen in Tiermodellen ist, sondern es wird die Frage gestellt, was für ein pharmakologisches Profil psychoaktive Substanzen aufweisen müssen, um die subjektiv empfundenen *Highs* zu bewirken. In ihrer Studie zeigen *Rothman* et al., dass Stimulanzien, die amphetaminähnlichen Charakter zeigen, vor allem NE ausschütten (Tabelle 2). Bei der Analyse der vorhandenen Daten wurde zudem festgestellt, dass die für den Menschen erforderliche orale Dosis (zum Erzeugen amphetaminartiger subjektiver Effekte) besser mit der Potenz der NE-Freisetzung korreliert als mit der von DA (**7**) [25]. Allerdings ist beizufügen, dass der Datensatz für diese Aussage auf n=5 beschränkt war (Amphetamin, Methamphetamin, Phentermin, Ephedrin und MDMA). Die Autoren schreiben: *„(...) Although it is tempting to speculate that stimulant-induced positive subjective effects in humans are mediated by a single neurotransmitter, the more likely scenario is that multiple neurochemicals and brain regions contribute to the subjective experience described as the ‚high'."* [a] [25].

Neueren Untersuchungen zufolge gewinnt der Spurenamin-Rezeptor (*trace amine receptor*) TAAR1 zunehmend an Bedeutung beim Erklärungsansatz der Suchterzeugung und Toleranz durch Amphetamin (**1**) und Methamphetamin (**9**) [30, 31]. Wenn der TAAR1 durch Methamphetamin (**9**) stimuliert wird, führt das am DA-Transporter zu einer gesteigerten Dopamin-Freisetzung, aber auch zu vermehrter Phosphorylierung, was seine Internalisierung zur Folge hat. Das bedeutet, dass die Transporter ins Zellinnere aufgenommen werden und damit auch nicht mehr funktionell zur Verfügung stehen (siehe Exkurs zu Aspekten der molekularen Pharmakologie). Die Konsequenz ist, dass im Laufe der Zeit immer mehr Stimulanz benötigt wird, um vergleichbare Effekte zu erzeugen [32].

[a] „(...) auch wenn es verlockend wäre, einen einzelnen Neurotransmitter für die positiven subjektiven Effekte verantwortlich zu machen, ist das wahrscheinliche Szenario, dass multiple Neurochemikalien und Hirnregionen an der Erfahrung des ‚High' beteiligt sind".

Tabelle 2. Pharmakologisches Profil (Freisetzung und Aufnahmehemmung von NE, DA und 5-HT) ausgewählter Substanzen, funktioneller Assay [25].

Substanz	NE-Release IC_{50}, nM	NE-Uptake K_i, nM	DA-Release IC_{50}, nM	DA-Uptake K_i, nM	5-HT-Release IC_{50}, nM	5-HT-Uptake K_i, nM
(+)-*S*-Amphetamin (**1a**)	7	39	25	34	1756	3830
(+)-*S*-Methamphetamin (**9**)	12	48	24	114	736	2137
Phentermin (**10**)	39	244	262	1580	3511	13900
(*1R,2S*)-(–)-Ephedrin (**3**)	72	225	1350	4398	>10000	>50000
(±)-MDMA (**11**)	77	462	376	1572	57	238
Cocain (**12**)	>10000	779	>10000	478	>10000	304

2.3.3. Interaktionen und Vergiftungen

Letale Dosierungen bewegen sich im Menschen im Bereich von mehreren 100 Milligramm, können jedoch bei empfindlichen oder vorbelasteten Personen auch viel tiefer liegen. An Amphetamin (**1**) gewohnte Personen ertragen auch ein Vielfaches davon. Sehr hohe Dosen setzen im ZNS massiv Dopamin (**7**) frei, wodurch es zu akuten psychotischen Zuständen mit Wahn und Halluzinationen kommen kann. Diese Symptome können auch nach chronischer Anwendung auftreten und über mehrere Tage anhalten [22]. Die kombinierte Einnahme von Amphetamin (**1**) mit MAO-Inhibitoren verstärkt die zentralen und peripheren sympathomimetischen Wirkungen risikobehaftet.

Das stark psychomotorische Stimulans Amphetamin (**1**) kann rasch zu einer psychischen Abhängigkeit sowohl im Menschen als auch im Tier führen. Die euphorisierende Wirkung auf das Belohnungssystem führt zu weiterem Substanzgebrauch. Die Entstehung einer Toleranz, welche mit Verstimmung und einem starken Verlangen nach erneuter Amphetamin-Zufuhr einhergeht, setzt rasch ein. Die fortwährende Erschöpfung des Dopamin-Systems (oder allenfalls des Norepinephrin-Systems) erfordert immer höhere Dosierungen von zugeführtem Amphetamin (**1**), um damit noch denselben belohnenden Effekt zu erzielen. Ein Teufelskreis von Entzug und Konsum stellt sich rasch ein. Personen, die einmal eine Entziehungskur von Amphetamin (**1**) oder Methamphetamin (**9**) erfolgreich durchgeführt haben, berichten noch viele Jahre später, dass sie keine echte Freude mehr am Leben empfinden können.

2.3.4. Die Chiralität entscheidet über die Aktivität

Amphetamin (**1**) besteht aus den beiden Stereoisomeren Dextroamphetamin mit (+)-*S*- und Levoamphetamin mit (-)-*R*-Konfiguration. Wie aus verschiedenen Studien bekannt, haben die beiden Stereoisomere (+)-*S*-Amphetamin (**1a**) und (-)-*R*-Amphetamin (**1b**) stark unterschiedliche *In-vitro*- und (bei Ratten) *In-Vivo*-Eigenschaften. Es werden hier nur auszugsweise Unterschiede dargestellt; es sei auf weiterführende Literatur verwiesen [21, 33-38]. Die Abb. 3 zeigt die relative Wirkstärke. (-)-*R*-Amphetamin ist per Definition = 1.

In diesen aus *in vitro* und *in vivo* erhaltenen Werten widerspiegelt sich die allgemeine Wirkung im Menschen: Während das (+)-*S*-Amphetamin (**1a**) sehr wirkungsvoll die oben beschriebenen physiologischen und psychologischen Wirkungen zu erzeugen vermag, werden mit (-)-*R*-Amphetamin (**1b**) die Effekte viel geringer ausgeprägt beobachtet. In anderen Assays sind die beiden ähnlich wirksam, sprich äquipotent: Hemmung der Norepinephrin-Aufnahme in die Präsynapse und als Kreislaufstimulans.

Wie bereits hingewiesen, sind die Wirkungen psychoaktiver Substanzen komplex. Sie hängen von verschiedenen Faktoren ab und lassen sich nur schwer parametrisieren, wie etwa mit der Angabe von IC_{50}-Werten, der Veränderung von Blutdruck etc. Wollte man die tatsächlichen Unterschiede von zwei Stereoisomeren erfassen, müsste man alle beteiligten Rezeptoren, Transporter und Enzyme unter Berücksichtigung des individuellen Genotyps untersuchen. Die Wirkung als solches ist ein Zusammenspiel dieser Systeme.

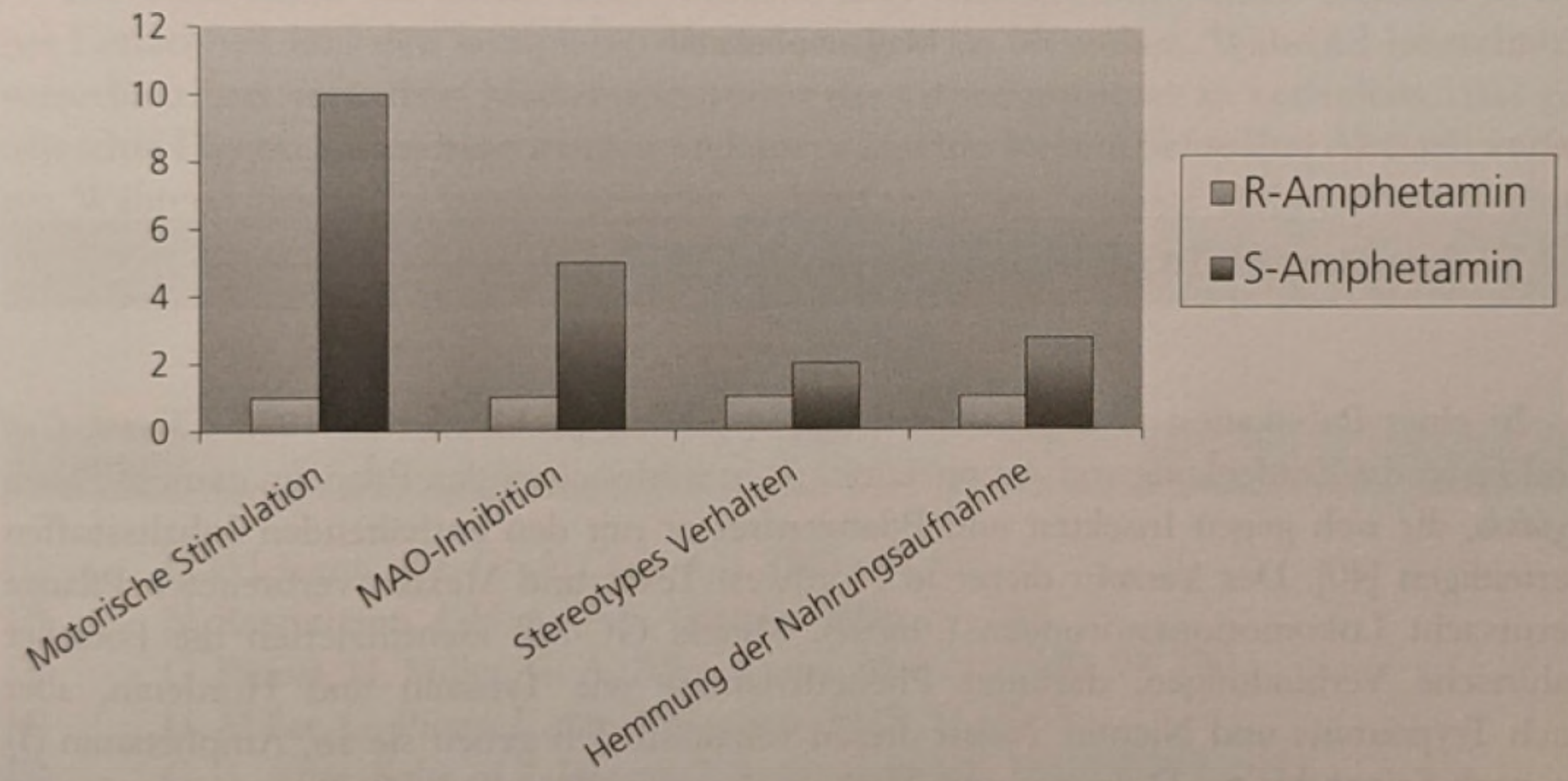
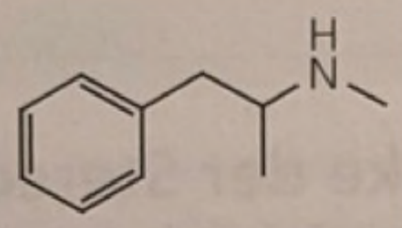


Abb. 3. Vergleich verschiedener Wirkstärken der beiden Amphetamin-Enantiomere [21, 33].

2.4. Klandestine Produktion von Amphetamin

Laut dem UNO-Büro gegen Drogen und Verbrechen (UNODC) konsumierten in den vergangenen Jahren 185 Millionen – zirka 3 Prozent der Weltbevölkerung – illegale Drogen [39]. Von diesen konsumierten 38 Millionen Amphetamin-Derivate, darunter 8 Millionen Ecstasy (hauptsächlich MDMA; siehe Kapitel 7.5.6). Die UNO schätzt die weltweite Produktion von Amphetamin (**1**) und Methamphetamin (**9**) auf 410 Tonnen pro Jahr. Gemessen an den Beschlagnahmungen (41 und 26 Tonnen in den Jahren 2000/2001) und der Aushebung zahlreicher Untergrundlabors (13 400 (!) alleine im Jahr 2005, wobei 12 800 auf Methamphetamin- und ca. 200 auf Amphetamin-Labors fallen), hat sich der Konsum illegaler Drogen stabilisiert, wenn auch auf hohem Niveau. Die Entdeckung solcher klandestinen Labors hat während der letzten zwei Jahrzehnte zugenommen und zeigt eine relative Verschiebung in der Produktion vom Amphetamin (**1**) hin zu Methamphetamin (siehe Kapitel 3.1.1).



9

Methamphetamin

2.5. Amphetamin: Ein Naturprodukt?

In einer Publikation in der Zeitschrift *Phytochemistry* proklamierten 1998 *Clement*, *Goff* und *Forbes* die Entdeckung von Amphetamin (**1**) in wildwachsenden Pflanzen namens *Acacia rigidula*, die sich gegen Insekten und Pflanzenfresser mit den enthaltenden Inhaltsstoffen verteidigen [40]. Der Verzehr dieser in Nordwest-Texas und Mexiko verbreiteten Pflanze verursacht Lokomotionsstörungen (*Ataxie*). Mittels GC-MS identifizierten die Forscher zahlreiche Verbindungen, darunter Phenethylamine wie Tyramin und Hordenin, aber auch Tryptamine und Nicotin. Nebst diesen Inhaltsstoffen geben sie an, Amphetamin (**1**) (je nach Saison bis zu 11.8ppm) und Methamphetamin (**9**) (bis zu 12.4ppm) gefunden zu haben. Bis zu diesem Zeitpunkt galt Amphetamin (**1**) als von Menschenhand geschaffen. Erstaunlicherweise stieß dieser doch außerordentliche Fund auf wenig Resonanz. Man kann deshalb diese Information mit Vorsicht betrachten, und über die Herkunft der Spuren von Amphetamin (**1**) kann spekuliert werden.

In dem Online-Forum „Ask Dr. Shulgin“ [41] hat sich der Altmeister der Phenethylamin-Chemie und Autor von *PiHKAL* sowie *TiHKAL* *Alexander Shulgin* wie folgt geäußert: *„There is certainly precedent for a drug which was originally man-made, to be discovered in a plant. N,N-Dimethyltryptamine (DMT) was first synthesized by Manske, in Canada, in the 1930s. It was over twenty years later that it was discovered in a plant from South America. But such an event usually evokes considerable commentary. Here it seems that an exciting story is being ignored. Am I missing something?“*[a]. Die Studie wurde bis anhin nicht wiederholt.

[a] „Für einen anthropogenen Wirkstoff besteht sicherlich die Möglichkeit, später in einer Pflanze entdeckt zu werden. *N,N*-Dimethyltryptamin (DMT) wurde 1930 als erstes von *Manske* aus Kanada hergestellt. Erst mehr als zwanzig Jahre später wurde es in einer südamerikanischen Pflanze entdeckt. Aber ein solches Ereignis geht normalerweise mit umfangreichen Erläuterungen einher. Hier scheint es, dass eine hochinteressante Geschichte einfach ignoriert wird. Verpasse ich etwas?“.

Zusammenfassung

1887 zum erstenmal synthetisiert, wurde Amphetamin (**1**; **A**lpha-**M**ethyl**phen**ethyl**amin**) Ende der 1920er Jahre ursprünglich als Asthmamittel entwickelt, Anfang der 1930er Jahre als Schleimhaut abschwellendes Mittel in Form eines Inhalers vermarktet und wenige Jahre später als Mittel gegen milde Depressionen auf den Markt geworfen. Seiner euphorisierenden und stimulierenden (Neben-)Wirkung wegen wurde Amphetamin (**1**) zunehmend auch in der Armee benützt und während des Zweiten Weltkriegs offiziell den Soldaten verabreicht. Der epidemisch verbreitete Missbrauch führte zusammen mit dem hohen Suchtpotenzial schließlich zum weitgreifenden Verbot. Durch die einfache chemische Synthese ist seine Verbreitung auf dem Schwarzmarkt immer noch sehr aktuell. Amphetamin, das keine Affinität an den Dopamin-Rezeptoren zeigt, entfaltet seine Wirkung hauptsächlich durch verstärkte Ausschüttung (*reverse transport*) und Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin (**7**) und Norepinephrin (**8**). Zusätzlich wird der metabolische Abbau von Dopamin (**7**) verlangsamt. Durch die erhöhten Dopamin- und Norepinephrin-Mengen entstehen die Effekte in ihrer ganzen Komplexität. Die Enantiomere von Amphetamin unterscheiden sich in ihrem pharmakologischen Profil z.T. deutlich. Amphetamin findet noch heute in verschiedenen Formulierungen als Medikament (Adderall® und Vyvanse®) zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) seine (legale) Anwendung.

Die Faszination für dieses kleine Molekül liegt wahrscheinlich unter anderem in seiner Einfachheit und den komplexen Veränderungen im Menschen. Während Jahrzehnten versuchten und versuchen Medizinalchemiker das Grundgerüst so zu verändern, dass gewünschte Eigenschaften hervortreten und unerwünschte Nebeneffekte ihre Aktivität verlieren. Während dieser Zeit wurden mehrere hundert strukturell analoge Verbindungen synthetisiert und untersucht (siehe folgende Kapitel, im speziellen 3.1, 3.3 und 6.2).

Literatur

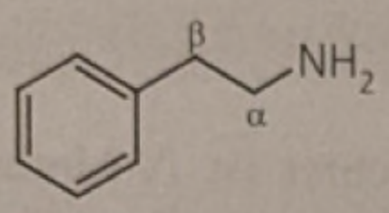
[1] L. Edeleanu. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 616.
[2] N. Rasmussen. *J. Hist. Med. Allied Sci.* **2006**, *61*, 288.
[3] G. Piness, H. Miller, G. A. Alles. *J. Am. Med. Ac.* **1930**, *94*, 790.
[4] H. Miller, G. Pines. *J. Am. Med. Assoc.* **1928**, *91*, 1033.
[5] G. A. Alles. Salts of 1-Phenyl-2-Aminopropane. US1879003, 1932.
[6] W. H. Hartung, J. C. Munch. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1875.
[7] G. A. Alles. *J. Pharmacol.* **1933**, *47*, 339.
[8] G. A. Alles, M. Prinzmetal. *J. Pharmacol.* **1933**, *48*, 161.
[9] M. Prinzmetall, W. Bloomberg. *J. Am. Med. Assoc.* **1935**, *105*, 2051.
[10] Medicine: Trial & Error. *Time*, 14. September 1936.
[11] Pep-Pill Poisoning. *Time*, 10. Mai 1937.
[12] P. Bahnsen, E. Jacobsen, H. Thesleff. *Klin. Wschr.* **1938**, *17*, 1074.
[13] Kopien wurden großzügigerweise von Wanda Husick, www.decodog.com erhalten.
[14] M. Prinzmetall, G. A. Alles. *Am. J. Med. Sci.* **1940**, *200*, 665.
[15] U. Advisory Council on the Misuse of Drugs. *Methylamphetamine review*; 2005; pp 1.
[16] M. D. Anglin, C. Burke, B. Perrochet, Ewa Stamper, S. Dawud-Noursi. *J. Psychoactive*

Drugs **2000**, *32*, 137.
[17] M. L. Buck. *Pediatr. Pharmacother.* **2002**, *8*, 3.
[18] C. J. Teter , S. E. McCabe, K. LaGrange, J. A. Cranford, B. C. J. *Pharmacotherapy* **2006**, *26*, 1501.
[19] B. K. Logan. *Forensic Sci. Rev.* **2002**, *14*, 134.
[20] R. M. Julien. *Drogen und Psychopharmaka*. Spektrum: Heidelberg, D, 1997.
[21] J. Caldwell. *Amphetamine and relateted Stimulants: chemical, biological, clinical and sociological aspects*. CRC Press: Florida, USA, 1980.
[22] K. Aktories, U. Försterman, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban und Fischer Verlag: München, 2005.
[23] D. Trachsel, *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: CH-Solothurn, 2011.
[24] M. Z. Wrona, Z. Yang, F. Zhang, G. Dryhurst. *NIDA Res. Monogr.* **1997**, *173*, 146.
[25] R. B. Rothman, M. H. Baumann, C. M. Dersch, D. V. Romero, K. C. Rice, F. I. Carroll, J. S. Partilla. *Synapse* **2001**, *39*, 32.
[26] C. W. Berridge, T. A. Stalnaker. *Synapse* **2002**, *46*, 140.
[27] M. G. Bankson, K. A. Cunningham. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 846.
[28] A. Del Arco, J. L. González-Mora, V.R. Armas, F. Mora. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 943.
[29] L. A. Carr, K. E. Moore. *Science* **1969**, *164*. 322.
[30] E. A. Reese, J. R. Bunzow, S. Arttamangkul, M. S. Sonders, D. K. Grandy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*, 178.
[31] L. Lindemann, C. A. Meyer, K. Jeanneau, A. Bradaia, L. Ozmen, H. Bluethmann, B. Bettler, J. G. Wettstein, E. Borroni, J. L. Moreau, M. C. Hoener. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *324*, 948.
[32] Z. Xie, G. M. Miller. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *330*, 316.
[33] L. A. Baez. *Psychopharmacologia* **1974**, *35*, 91.
[34] G. V. Rebec, P. M. Groves. *Brain. Res.* **1975**, *83*, 301.
[35] P. H. Andersen. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, *166*, 493.
[36] P. E. Glaser, T. C. Thomas, B. M. Joyce, F. X. Castellanos, G. A. Gerhardt. *Psychopharmacology (Berl)* **2005**, *178*, 250.
[37] J. S. Partilla, A. G. Dempsey, A. S. Nagpal, B. E. Blough, M. H. Baumann, R. B. Rothman. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *319*, 237.
[38] D. A. Hall, J. J. Stanis, H. Marquez Avila, J. M. Gulley. *Psychopharmacology (Berl.)* **2008**, *195*, 469.
[39] UNODC. Annual Reports. http://www.unodc.org/
[40] B. A. Clement, C. M. Goff, D. A. Forbes. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1377.
[41] A. Shulgin. http://www.cognitiveliberty.org/shulgin/adsarchive/acacia.htm
[42] N. Rasmussen, Am. J. Public Health **2008**, *98*, 974.
[43] N. Rasmussen. *On Speed - The many lives of amphetamine*. NY University Press: New York und London, 2008.
[44] Aus den Zeitschriften *JAMA* und *California Medicine*.
[45] A. Estrada, A. M. Kelley, C. M. Webb, J. R. Athy, J. S. Crowley. *Aviat. Space Environ. Med.* **2012**, *83*, 556.

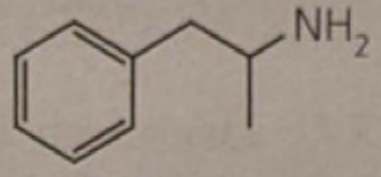
3. Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine

Die Aryl-unsubstituierten Phenylalkylamine wurden in insgesamt 15 verschiedene Klassen eingeteilt. Das folgende Schema zeigt deren Grundstrukturen.

Die Stammverbindungen

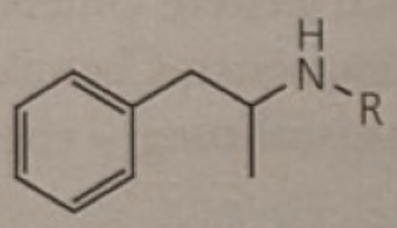


2-Phenethylamin



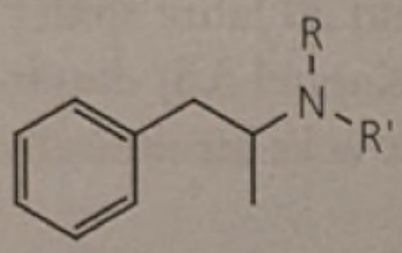
Amphetamin

Kapitel 3.1.



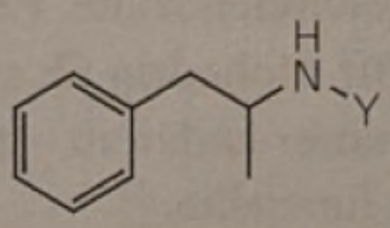
N-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine (~60)

Kapitel 3.2.



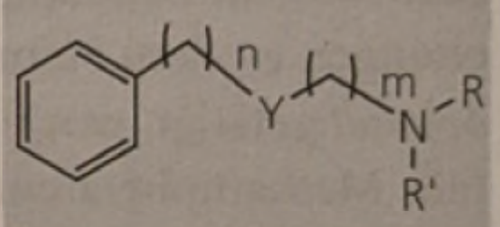
N,N-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine (~30)

Kapitel 3.3.



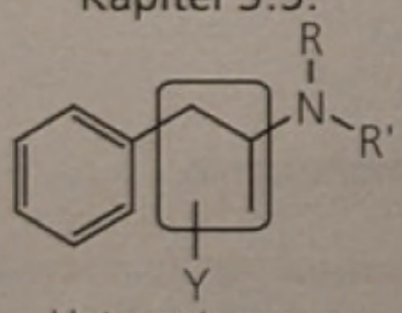
N-Heterosubstituierte Phenylalkylamine (~35)

Kapitel 3.4.



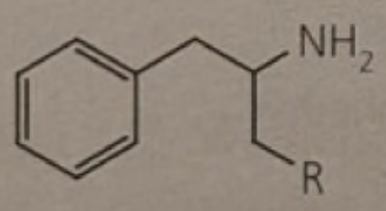
Heteroatome in der Seitenkette (~35)

Kapitel 3.5.



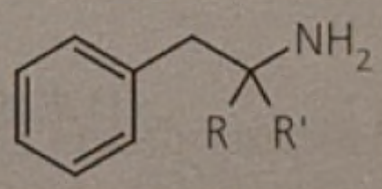
Heteroatome an der Seitenkette (~35)

Kapitel 3.6.



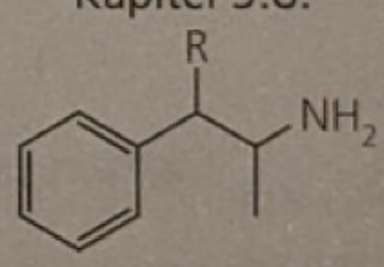
α-Substituierte Phenylalkylamine (~25)

Kapitel 3.7.



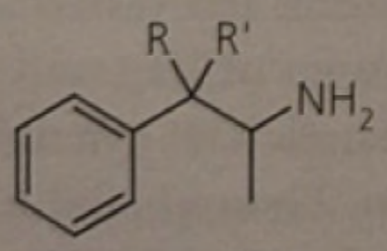
α,α-Disubstituierte Phenylalkylamine (~5)

Kapitel 3.8.



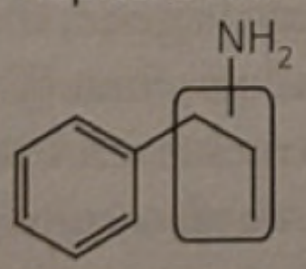
β-Substituierte Phenylalkylamine (~15)

Kapitel 3.9.



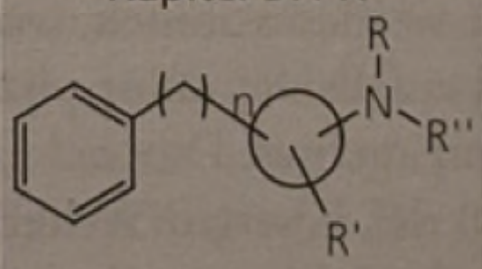
β,β-Diubstituierte Phenylalkylamine (~15)

Kapitel 3.10.



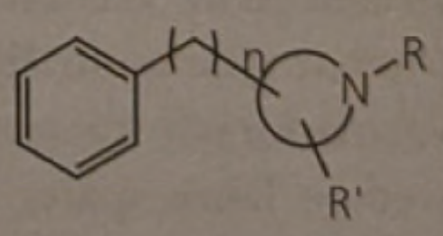
Variation der Aminoposition (~15)

Kapitel 3.11.



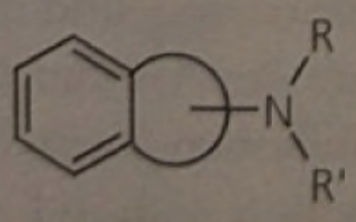
Phenylalkylcycloalkylamine (~45)

Kapitel 3.12.



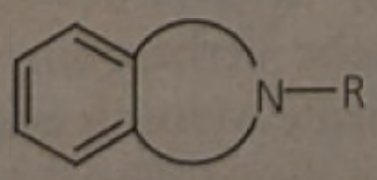
Phenylalkylazacycloalkane (~90)

Kapitel 3.13.



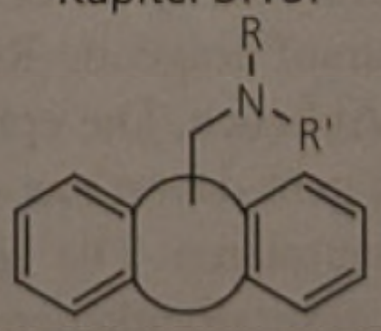
Benzannellierte Cycloalkylamine (~45)

Kapitel 3.14.



Benzannellierte Azacycloalkane (~20)

Kapitel 3.15.

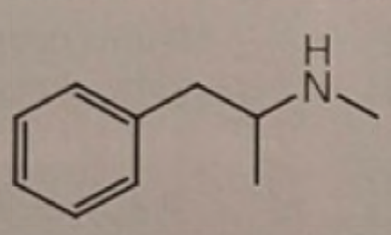


AMDA und Derivate (~50)

Es wurden insgesamt rund 500 Substanzen gesammelt und hier beschrieben. Die Fülle von Verbindungen sowie die strukturelle Diversität erschwert es ungemein, eine übergreifende Struktur-Aktivitätsbeziehung (SAR) herauszulesen. Sehr unterschiedliche biologische Targets können involviert sein, so dass mit deutlich unterschiedlicher chemischer Struktur eine ähnliche pharmakologische Wirkung erzielt werden kann. Umgekehrt können mit kleinsten strukturellen Variationen unterschiedliche Wirkungen erfolgen. Deshalb werden in dieser Einleitung mehrere Kapitel zusammengezogen, so dass sechs Gruppen präsentiert werden. Auf eine grafische Darstellung der SAR wurde aufgrund der zu komplexen, überlagernden und teilweise an Ausnahmen haftenden Befunde verzichtet.

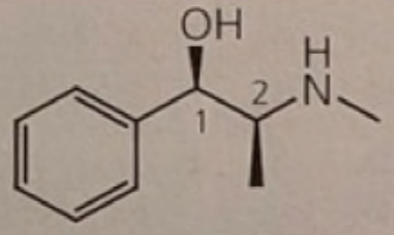
Substitution am Stickstoff (Kapitel 3.1, 3.2 und 3.3)

N-Alkylierung (Kapitel 3.1): Historisch betrachtet ist *N*-Methylamphetamin, besser bekannt als Methamphetamin (MA; **1**), eines der ersten synthetisch hergestellten Phenylalkylamine überhaupt. Auch wenn der japanische Professor *Nagai* im Jahre 1893 die chemische Struktur seines, aus Ephedrin (**2**) hergestellten Methamphetamins (**1**) nicht kannte, wurde damals doch bereits das Fundament für eine Wirksubstanz gelegt, die im folgenden Jahrhundert stark an Bedeutung gewinnen sollte. Erst rund 20 Jahre später wurden weitere Untersuchungen an dem Naturstoff Ephedrin (**2**; siehe Kapitel 3.5) durch den deutschen Chemiker *Schmidt* getätigt, worin er unter anderem – rein zwecks struktureller Beweisführung – ebenfalls Methamphetamin (**1**) herstellte.



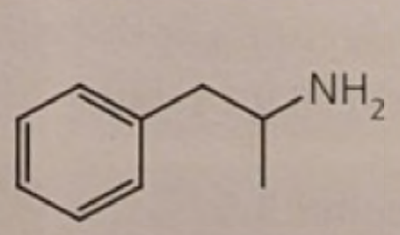
1

Methamphetamin



2

[1*R*,2*S*]-(-)-Ephedrin



3

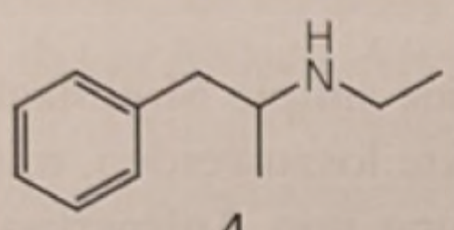
Amphetamin

Der weitere geschichtliche Verlauf von Methamphetamin (**1**) verläuft in gewissem Maße parallel zum Aufkommen von Amphetamin (**3**; siehe Kapitel 2). Nachdem die außergewöhnlichen Eigenschaften von Amphetamin (**3**) bekannt geworden waren und anfangs der 1930er Jahre vermarktet werden konnten, war es naheliegend, das strukturell eng verwandte Methamphetamin (**1**) ebenfalls auf seine pharmakologischen Wirkungen zu prüfen und zu vermarkten – mit gutem Ergebnis. Dies erfolgte an mehreren Fronten, nämlich an jenen, die wenige Jahre später Teil des Zweiten Weltkrieges werden sollten (Japan, Deutschland und Amerika). Der Krieg verhalf Methamphetamin (**1**) zu einer weitreichenden Popularität, da es Zähigkeit und Durchhaltekraft steigerte. In der Nachkriegszeit erlangte Methamphetamin (**1**) als Pharmawirkstoff (v.a. zur Bekämpfung von Übergewicht und Depression) ähnlich wie Amphetamin seine Verbreitung, wurde dann aber wegen zunehmenden massiven Missbräuchen indiziert. Der darauf folgende Rückzug vom Markt tat der Verbreitung und dem illegalen Konsum keinen Abbruch. Die epidemische Verbreitung rund um den Globus hält ungebrochen an, und man geht davon aus, dass heute weltweit etwa 15 Millionen Menschen Methamphetamin (**1**) konsumieren. Die jährliche illegale Produktion beläuft sich auf geschätzte 300 Tonnen. Die gesundheitlichen sowie gesellschaftlichen Folgen können extreme Ausmasse annehmen (siehe Kapitel 3.1.1).

Die primären pharmakologischen Wirkungen von Methamphetamin (**1**) werden durch die erhöhte Ausschüttung der Monoamine Norepinephrin (NE) und Dopamin (DA) vermittelt.

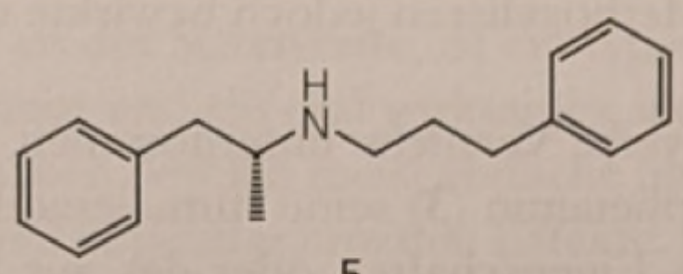
Das Vergrößern des *N*-Alkylrests geht mit einem deutlichen Wirkverlust einher, so dass bereits *N*-Ethylamphetamin (**4**) wenn überhaupt, nur noch wenig stimulierende Eigenschaften aufweist. Werden *N*-(Arylalkyl)-Reste eingeführt, so erhält man potente σ-Rezeptor-Liganden (z.B. mit der Struktur **5**).

2-Phenethylamin mit einem (wie auch ohne) *N*-Alkylrest (Struktur **6**) erweist sich im Menschen sowie im Tier (Lokomotionsstudie) als nicht-stimulierend. Auch hier konnten mit *N*-(Arylalkyl)-Resten ausgeprägt potente σ-Rezeptor-Liganden erschaffen werden (Struktur **7**).



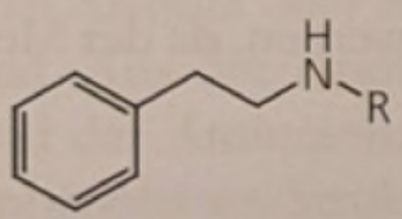
4

N-Ethylamphetamin

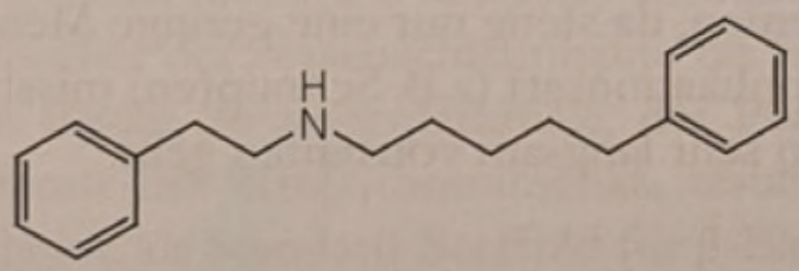


5

(-)-*R*-PPAP



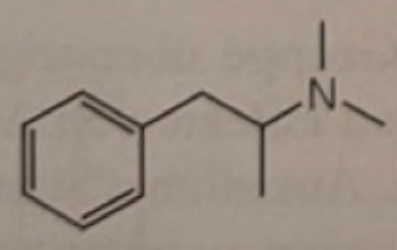
6



7

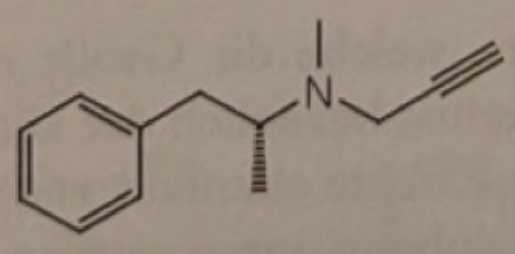
N,N-Dialkylierung (Kapitel 3.2): Während *N,N*-Dimethylamphetamin (**8**) höchstens noch schwach stimulierend wirkt, verschwinden diese Effekte bei höheren Alkylierungen gänzlich. Wird in die beispielsweise zuvor erwähnten σ-Rezeptor-Liganden **5** oder **7** eine *N*-Me-Gruppe eingeführt, so bleibt die σ-Affinität erhalten.

Ein prominenter Vertreter der *N,N*-dialkylierten Derivaten ist Selegilin (**9**). Es ist ein selektiver, irreversibler Hemmer der Monoaminoxidase B und wird als Medikament (Deprenyl, Movergan) zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt.
Prolintan (**10**) zeigt interessanterweise mit seiner längeren Seitenkette sowie größerem *N,N*-Substitutent wiederum psychostimulierende Effekte (Kapitel 3.2).



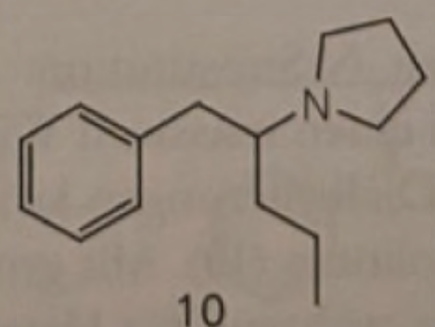
8

N,N-Dimethylamphetamin



9

Selegilin



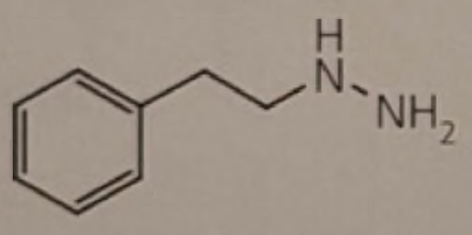
10

Prolintan

N-Heteroatome (Kapitel 3.3): Grundsätzlich werden durch Heteroatome und -gruppen die physikochemischen Eigenschaften des basischen Stickstoffs von Phenylalkylaminen massiv beeinflusst. Phenelzin (**11**) und Pheniprazin (**12**) sind Hydrazin-Derivate, welche durch diese chemische Gruppe im Vergleich zu ihren einfachen Phenylalkylamin-Analogen sehr unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen. So war Pheniprazin (**12**) einer der ersten kommerziell erhältlichen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, wurde jedoch wegen Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen. Phenelzin (**11**) wirkt ebenfalls als nichtselektiver MAO-Hemmer und ist ein bis heute eingesetztes Medikament beispielsweise unter dem Namen Nardil. Es wird primär zur Behandlung von Depressionen, Angst- oder Zwangsstörungen verwendet.

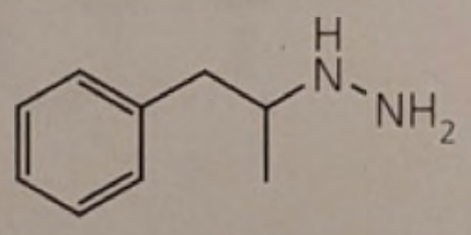
Die *N*-Hydroxylierung hielt in Versuchstieren einige Wirkungen von Amphetamin (3) aufrecht, das *N*-Methoxylieren jedoch bewirkte eher eine Sedierung (Substanzen **13** und **14**).

Es wurden diverse Versuche unternommen, durch eine simple Modifikation der Amin-Gruppe von Amphetamin (**3**) seine stimulierenden Effekte loszuwerden, mit dem Wunsch, die anorektischen Eigenschaften oder das zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erforderliche Wirkprofil aufrecht zu erhalten. Dies gelang mit dem Derivat Lisdexamfetamin (**15**; vermarktet als Vyvanse®). Es ist eine Prodrug für Amphetamin und kann durch die limitierte *In-vivo*-Hydrolyse nur sehr erschwert als solches missbraucht werden, da stetig nur eine geringe Menge freigesetzt wird. Zudem kann es über keine andere Applikationsart (z.B. Schnupfen) missbraucht werden, da der Metabolismus hin zu Amphetamin sehr langsam vonstatten geht.



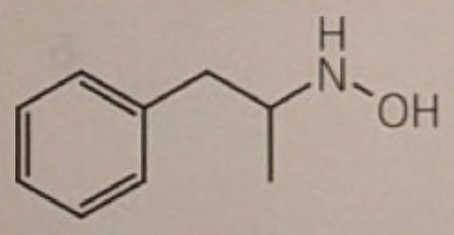
11

Phenelzin
(Nardil)

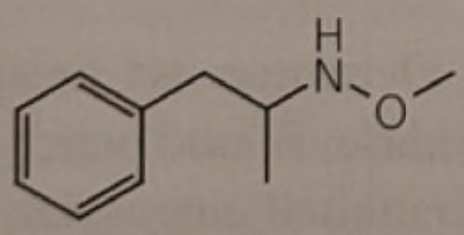


12

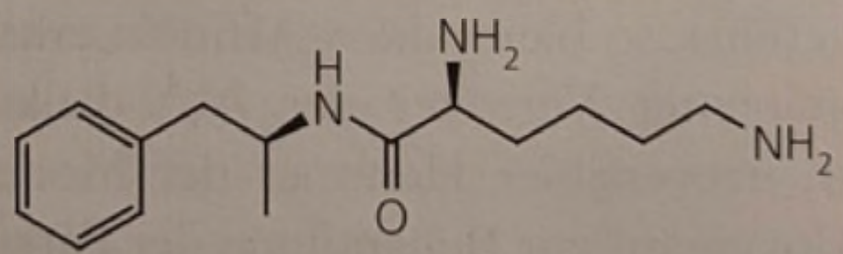
Pheniprazin



13



14



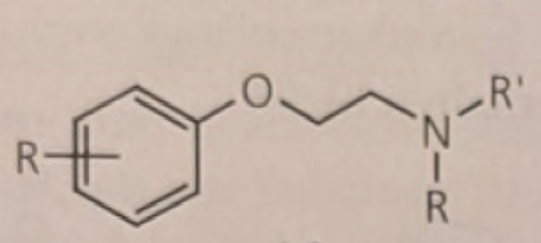
15

Lisdexamfetamin

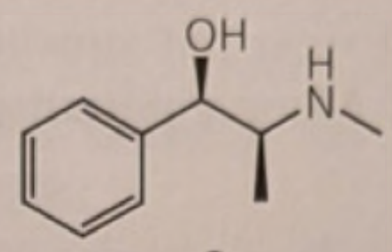
Fazit *N*-Substitution: Alkylreste, welche die Größe einer Me-Gruppe übersteigen, bewirken einen massiven Wirkungsverlust bezüglich der stimulierenden Effekte von Amphetamin. Dialkylierungen lassen diese Effekte ebenfalls verschwinden. Ausnahme: Substanzen wie Prolintan (**10**). Mit großen Alkylphenylresten werden die Substanzen zu potenten σ- Liganden, während für Heteroatome keine generellen Aussagen gemacht werden könnnen.

Heteroatome im Bereich der Seitenkette (Kapitel 3.4 und 3.5)

Mit Substanzen des Typs **16** gelangt man je nach Aryl- und *N*-Substitution zu blutdrucksenkenden Mitteln (Kapitel 3.4) vom Typus β-Blocker.



16



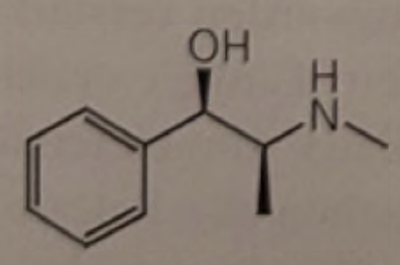
2

[1*R*,2*S*]-(-)-Ephedrin

Das Heteroatom, als Hydroxy-Gruppe an der Seitenkette, ist ein typisches Merkmal des Ephedrins (**2**), das in *Ephedra*-Arten vorkommt und ein oral wirksames, indirektes Sympathikomimetikum ist. Analoge Verbindungen haben deshalb meist ähnliche blutdrucksteigernde, herzstimulierende, bronchienerweiternde und appetithemmende Effekte. Obwohl Ephedrin (**2**) vor allem indirekt als Norepinephrin-Releaser wirkt, und nur eine geringe Wirkung auf die adrenergen Rezeptoren selbst hat, wurde festgestellt, dass die β-Hydroxygruppe auch ein entscheidender Faktor für die Bindung an adrenerge Rezeptoren darstellt. So wurden viele direkte Sympathomimetika (Rezeptor-Liganden und keine Releaser) entwickelt, die als Bronchodilatoren bei Asthma oder als Abschweller der Nasenschleimhäute bis heute von großer Bedeutung sind. Aus der Kombination beider Strukturmerkmale, der Phenoxyalkylamin-Struktur **16** und der Aminoethanol-Struktur der Sympathomimetika, resultierte schließlich die Aryloxypropanolamin-Struktur, die heute als Standard-Scaffold für β-Blocker angesehen wird (siehe auch Kapitel 6.1.2).

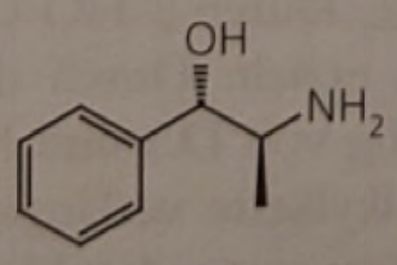
Wird die β-HO-Gruppe zum Keton oxidiert, erhält man, besonders mit verlängerter α-Alkylkette (vgl. **22**) ebenfalls Stimulanzien, die als Transporter-Hemmstoffe wirken. Das einfachste Amphetamin-Analog ist die oxidierte Form von Pseudonorephedrin ((+)-Cathin; **17**) und heißt Cathinon (**18**). Das (-)-*S*-Enantiomer kommt wie (+)-Cathin (**17**) natürlich in dem unter anderem in Äthiopien, Kenia und Arabien beheimateten Kathstrauch *Catha edulis* vor. Dessen Blätter wurden und werden noch heute als Stimulans gekaut, aber auch die rituelle Verwendung ist weit verbreitet.

Das Methyl-Analog von Cathinon (**18**) heißt Methcathinon (**19**; = oxidierte Form von Ephedrin). Methcathinon (**19**) ist nach heutigem Wissen ein rein synthetisches Produkt, das auf einfache Weise aus dem Naturstoff Ephedrin (**2**) hergestellt wird. Im Gegensatz zu den ephedrinartigen Substanzen zeigen sie mit Amphetamin (**3**) vergleichbare Werte für die Freisetzung von Norepinephrin und Dopamin.



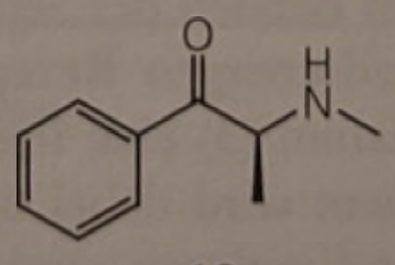
2

[1*R*,2*S*]-(-)-Ephedrin



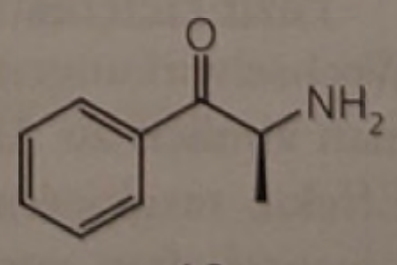
17

[1*S*,2*S*]-(+)-Pseudonorephedrin
(= (+)-Cathin)



19

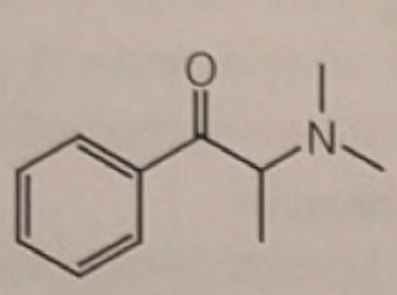
S-(-)-Methcathinon



18

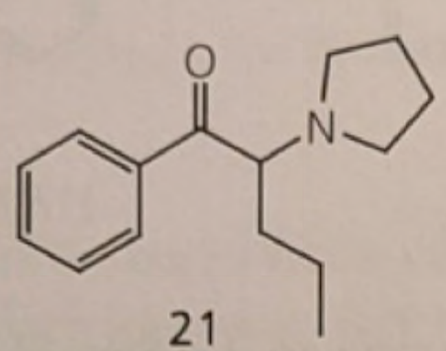
S-(-)-Cathinon

Interessanterweise kann hier eine *N*,*N*-Dialkylierung die stimulierenden Eigenschaften aufrecht erhalten (Dimethylcathinon; **20**), dies steht im Gegensatz zu *N*,*N*-Dimethylamphetamin (**8**), das weitgehend inaktiv ist. Weiter ist auch α-PVP (**21**) ein Psychostimulans, und Diethylpropion (**22**), das in manchen Ländern zur kurzzeitigen Behandlung von Fettleibigkeit verwendet wird, zeigt relativ wenig Missbrauchspotenzial. Generell geht der amphetaminartige „Releaser"-Effekt mit zunehmender Seitenkettenlänge verloren, wohingegen der hemmende Effekt auf Monoamintransporter erhalten bleibt.



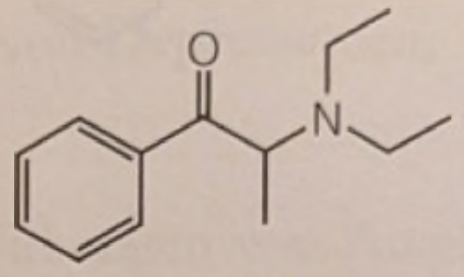
20

Dimethylcathinon



21

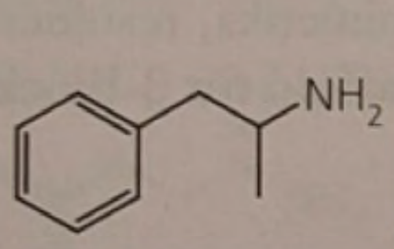
α-PVP



22

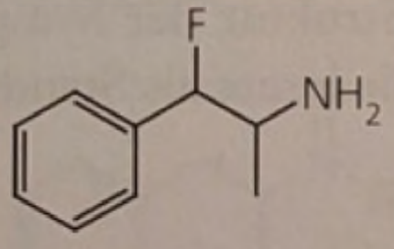
Diethylpropion

Das Einführen von stark elektronenziehenden Substituenten (z.B CF_3 oder CN) an der Seitenkette senkt die Basizität des Stickstoffs so stark, dass die für Amphetamin typischen Eigenschaften komplett verlorengehen. Die Basizität der jeweiligen Amine wird dadurch so drastisch gesenkt, dass eine Interaktion in protonierter Form unter physiologischen Bedingungen (z.B. mit Rezeptoren) sehr erschwert ist, was diverse Experimente bestätigen konnten (z.B. mit den Substanzen **23**-**27**).



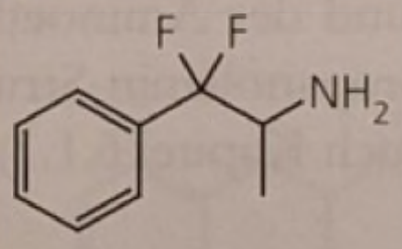
3; Amphetamin

$pK_a = 9.9$



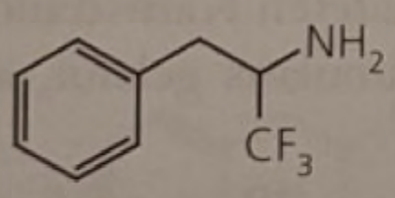
23

$pK_a = 8.4$



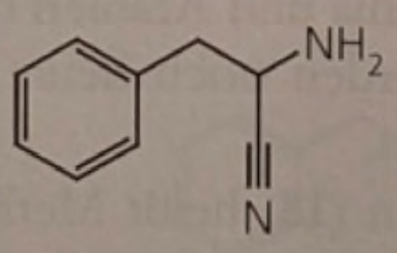
24

$pK_a = 7.0$



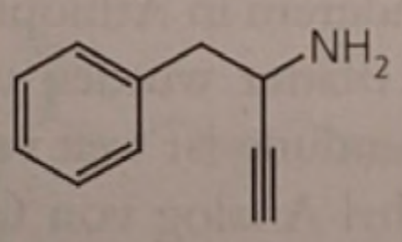
25

$pK_a = 5.0$



26

$pK_a = 5.2$



27

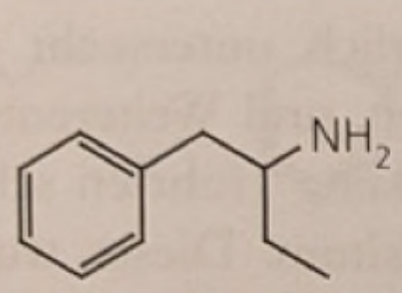
$pK_a = 7.6$

<u>Fazit Heteroatome im Bereich der Seitenkette</u>: Durch β-HO-Gruppen werden verstärkt Wechselwirkungen mit adrenergen Rezeptoren erzielt. Durch die β-Keto-Einheit erzielt man ähnlich zu Amphetamin (**3**) eine Freisetzung von DA und NE, woraus stimulierende Effekte resultieren können; wird dabei die α-Alkylkette verlängert, so gehen die Release-Eigenschaften zunehmend verloren, und die Hemmung der Monoamin-Wiederaufnahme wird aufrecht erhalten. Stark elektronenziehende Atome oder Gruppen können den pK_a-Wert der Amine derart stark verändern, dass eine Protonierung und somit Wechselwirkung mit Rezeptoren verhindert wird.

Alkylsubstituenten an der Seitenkette (α- und β-Positionen, Kapitel 3.6, 3.7, 3.8 und 3.9)

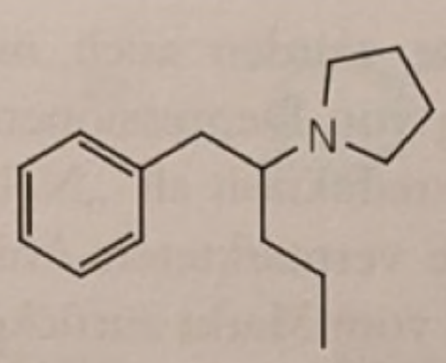
Wird die Seitenkette verlängert, so erfolgt ein deutlicher Wirkungsverlust. AEPEA (**28**) weist im Vergleich zu Amphetamin (**3**) in diversen tierexperimentellen Studien nur noch schwache stimulierende Eigenschaften auf (Kapitel 3.6). Unter bestimmten Umständen kann jedoch trotzdem eine beachtliche stimulierende Wirkung mit längeren Seitenketten erreicht werden, so z.B. mit der Substanz Prolintan (**29**).

Lefetamin (**30**) trägt einen Phenyl-Rest in der α-Position zum Stickstoff und weist nebst stimulatorischen auch analgetische Eigenschaften auf. Es bindet an Opioid-Rezeptoren und erwies sich als mässiger NMDA-Antagonist.



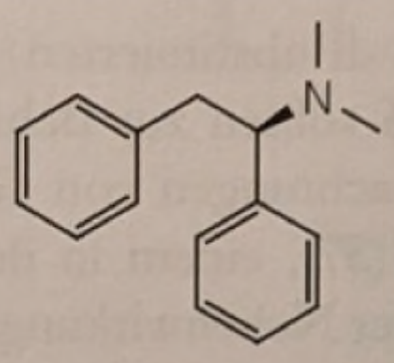
28

AEPEA



29

Prolintan

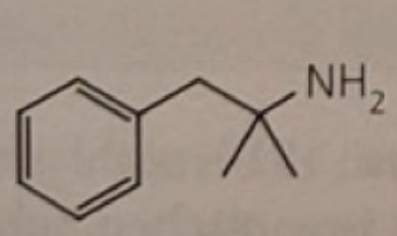


30

Lefetamin

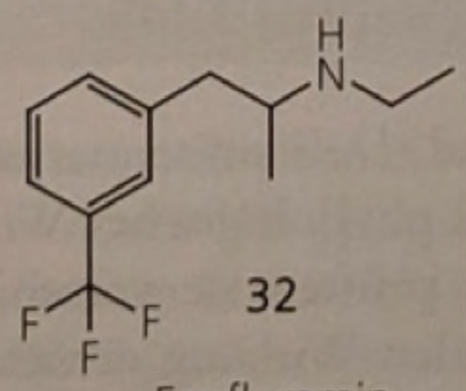
Das wohl prominenteste α,α-disubstituierte Phenylalkylamin ist Phentermin (**31**; Kapitel 3.7). Es wurde bereits Ende der 1950er Jahre zur Behandlung von Fettleibigkeit zugelassen. Später jedoch geriet es, insbesondere in der Kombination mit Fenfluramin (**32**) (Kombination bekannt als *Fen/Phen*) in die Kritik, da die simultane Verwendung eindeutig mit einer Herzklappenveränderung und der pulmonalen Hypertonie in Verbindung gebracht werden konnte. Spätere Untersuchungen wiesen jedoch eindeutig darauf hin, dass diese starken Nebenwirkungen dem Fenfluramin (**32**) zuzuweisen sind, und so findet Phentermin (**31**) - wenn auch eingeschränkt - immer noch Absatz auf dem pharmazeutischen Markt. In höheren Dosierungen vermag es stimulierend zu wirken.

Das *N*-Methyl-Analog Mephentermin (**33**) zeigte in Tierstudien eine etwas weniger ausgeprägte Stimulation als Phentermin (**31**) und wurde als Mittel zur ausgeprägten Steigerung des Blutdruckes erkannt. Das war auch die erste Indikation.



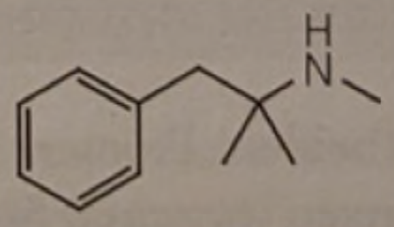
31

Phentermin



32

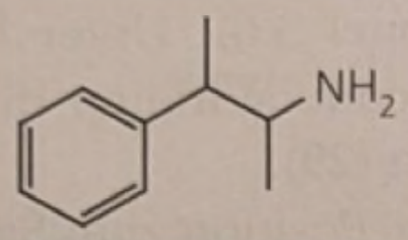
Fenfluramin



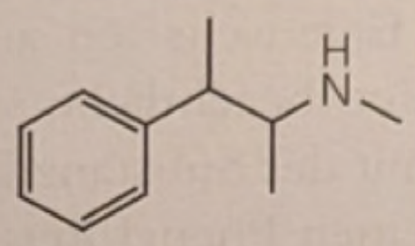
33

Mephentermin

Zu den β-substituierten Phenylalkylaminen liegen nur wenige Daten vor (Kapitel 3.8). β-Methyl-Amphetamin (**34**) beispielsweise zeigte im Hund die gleiche blutdrucksteigernde Aktivität wie Amphetamin. Betreffend der Toxizität erwies sich **35** in Kaninchen immerhin noch als halb so toxisch wie Amphetamin.

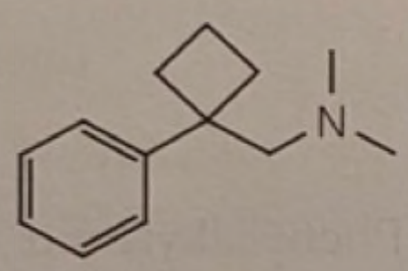


34

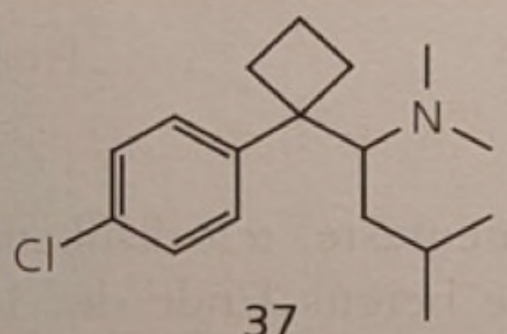


35

Die β,β-disubstituierten Derivate wurden auch nur spärlich untersucht. Strukturen des Typs **36** sollten zur Behandlung von Depressionen dienen, und Weiterentwicklungen sowie Beobachtungen von Gewichtsreduktion als „Nebenwirkung" führten schließlich zu Sibutramin (**37**), einem in der Folge vermarkteten Antiadipositum. Dieses wurde jedoch wegen starker Nebenwirkungen bald vom Markt zurückgezogen (siehe Kapitel 6.3).



36



37

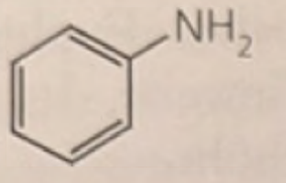
Sibutramin

Fazit Alkylsubstituenten an der Seitenkette: Homologisierung der α-Me-Gruppe von Amphetamin (**3**) führt zum Wirkungsverlust. Spezialfall: das *N*,*N*-dimethylierte Prolintan (**29**) und analoge Derivate mit gleichzeitig vorhandener Keto-Gruppe in β-Position. Mit einer α,α-Dialkylierung werden die stimulierenden Eigenschaften deutlich gesenkt, die hungerstillende Wirkung wird dagegen erhalten (Phentermin; **31**). β-Alkylierung ist spärlich untersucht worden.

Variation der Amino-Position (Kapitel 3.10)

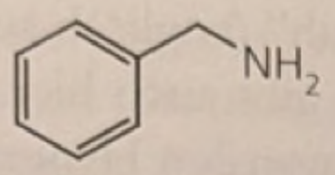
Die beiden Pioniere *Barger* und *Dale* präsentierten im Jahre 1910 wohl als erstes Beziehungen zwischen Struktur und physiologischer Wirkung von organischen Substanzen des Typs „Amin". Unter anderem prüften sie verschiedene Amine auf den Blutdruck. Hinsichtlich der Blutdruck steigernden Wirkung erwies sich 2-Phenethylamin (**41**) als das wirksamste Phenylalkylamin (i.v. Verabreichung an Katzen), die Substanzen **38**-**40** waren wirkungslos, und **42** zeigte nur einen schwachen Effekt. Somit ist der Abstand von zwei Kohlenstoff-Atomen diesbezüglich ideal. Das von ihnen nicht geprüfte Amphetamin (**3**) erzeugt auch bei oraler Verabreichung eine Blutdruckerhöhung.

Unter den Phenylpropylaminen gibt es auch interessante Vertreter. Verschiedene β-Aryloxy-phenylpropylamine wirken als Hemmstoffe der Monoamin-Transporter und sind in vielen Antidepressiva wiederzufinden, so z.B. im bekannten Fluoxetin (Prozac; **43**).



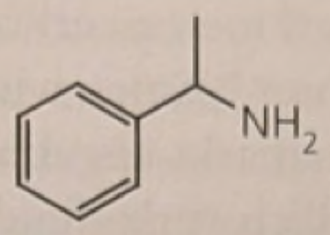
38

Anilin



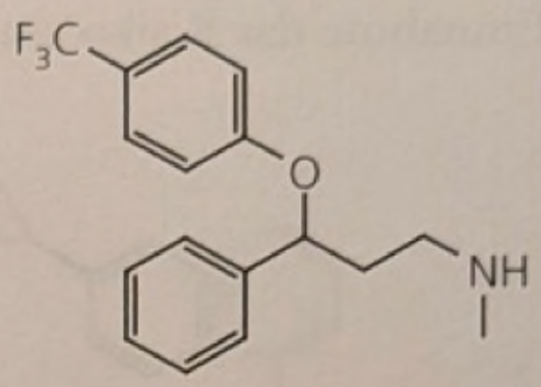
39

Benzylamin



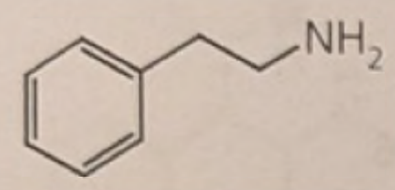
40

1-Phenylethylamin



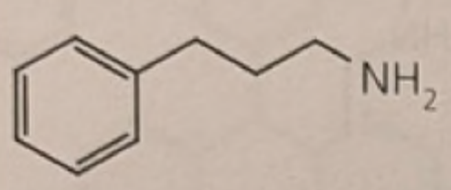
43

Fluoxetin



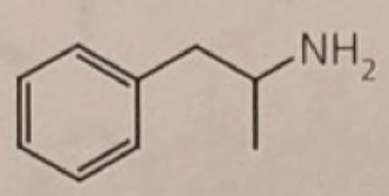
41

2-Phenylethylamin



42

3-Phenylpropylamin



3

Amphetamin

Derivate mit cyclischer Seitenkette (Kapitel 3.11 und 3.12)

Diese Klasse von Substanzen ist enorm divers. Man kann zwischen den Phenylalkylcycloalkylaminen (Kapitel 3.11) und den Phenylalkylazacycloalkanen (Kapitel 3.12) unterscheiden.

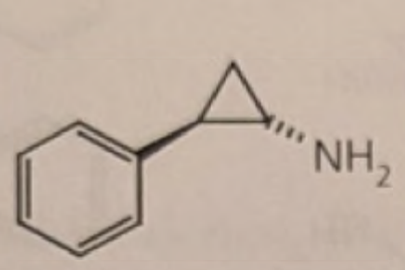
Eines der bekanntesten Derivate mit einem Alicyclus ist Tranylcypromin (**44**; Kapitel 3.11). Es ist ein nicht-selektiver und irreversibler MAO-Hemmer und dient in speziellen Fällen zur Behandlung von Depressionen oder auch Angststörungen. Fencamfamin (**45**) ist ein Psychostimulans, welches DA und NE freisetzt (Kapitel 3.11). Es wurde unter dem Namen Reactivan zur Behandlung von mentaler und physischer Schwäche vermarktet, ist heute jedoch weitgehend vom Markt zurückgezogen worden.

Das einfachste Phenylalkylazacycloalkan ist das Aziridin **46** (Kapitel 3.12.1). Es weist formal die Amphetamin-Struktur auf, in Tierstudien erzeugte es jedoch keine motorische Stimulation. Aufgrund ihrer reaktiven Struktur kann diese Verbindung als toxisch betrachtet werden.

Wichtige Vertreter der Phenylalkylazacycloalkan-Klasse sind beispielsweise das Pemolin (**47**), Aminorex (**48**) und 4-Methylaminorex (**49**) (Kapitel 3.12.3). Pemolin (**47**) ist ein Psychostimulans, das die Wiederaufnahme von DA und NE hemmt. Es wurde vorwiegend zur Behandlung von Narkolepsie und ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom) vermarktet. Aufgrund von Nebenwirkungen wird Pemolin (**47**) nur noch unter speziellen Bedingungen medikamentös eingesetzt.

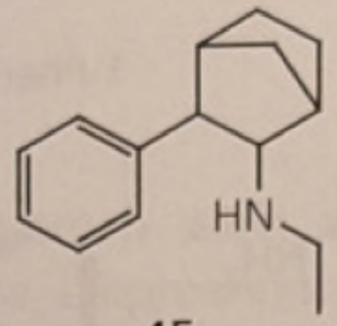
Das strukturell verwandte Aminorex (**48**) fand ebenfalls den Weg auf den pharmazeutischen Markt, und zwar als potentes Anorektikum. Es wurde jedoch direkt in Zusammenhang mit primärer pulmonaler Hypertonie (PAH; Bluthochdruck in der Lunge) gebracht, so dass es schnell wieder vom Markt zurückgezogen wurde. Aminorex (**48**) ist ebenfalls ein

Psychostimulans, es zeigt eine Hemmung der Wiederaufnahme von DA und setzt dieses verstärkt frei. Zudem ist es ein Substrat des SERT und setzt auch 5-HT frei. Das analoge 4-Methylaminorex (**49**) wurde ebenfalls in den 1960er Jahren entwickelt (Kapitel 3.12.3). 4-Methylaminorex (**49**) ist ein starkes Psychostimulans; es vermag die extrazellulären Dopamin- und Serotonin-Konzentrationen zu erhöhen. Den pharmazeutischen Markt erreichte es nie, jedoch wird es bis heute unter Namen wie „U4Euh" (englisch ausgesprochen: Euphoria) oder 4-MAX auf dem Schwarzmarkt angeboten. Es gibt auch hier erste Hinweise, dass die Einnahme das Risiko einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypertonie erhöht.



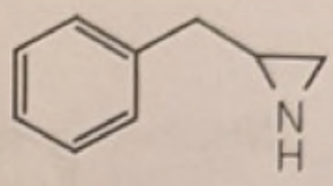
44

Tranylcypromin

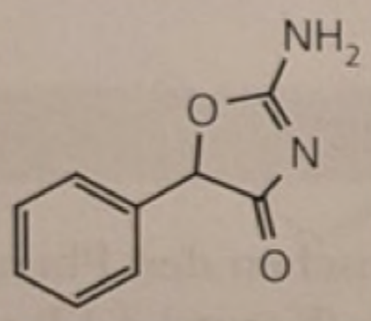


45

Fencamfamin
(Reactivan)

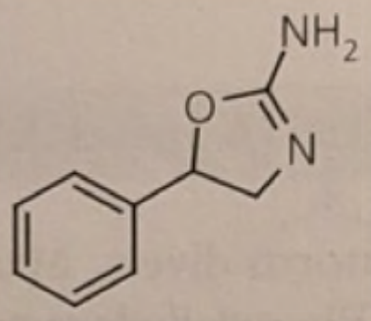


46



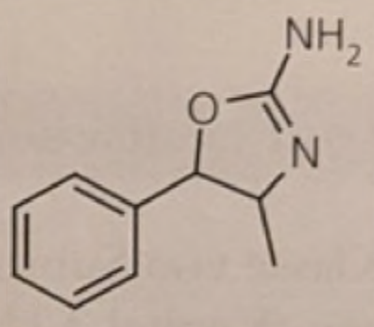
47

Pemolin



48

Aminorex



49

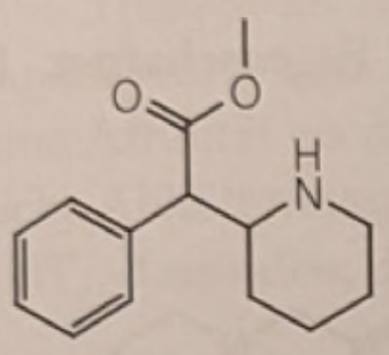
4-Methylaminorex

Die meisten Untersuchungen innerhalb der Phenylalkylazacycloalkane wurden an Piperidinen, Piperazinen und Cyclohexanderivaten unternommen. Durch Verschieben des Stickstoffs in einem Piperidinring relativ zum Arylteil erhält man ganz unterschiedliche Wirkstoffe, die mit teils sehr unterschiedlichen Targets interagieren.

Das 1950 patentierte Ritalin (**50**, Kapitel 3.12.4.1) erwies sich in ersten Untersuchungen als Stimulans, das u.a. zur Behandlung von chronischer Müdigkeit, Depressionen und Narkolepsie vermarktet wurde. In den 1960er Jahren fokussierte sich die Forschung auf die Behandlung des hyperkinetischen Syndroms, wodurch Ritalin (**50**) schließlich zur Behandlung von ADHS eingesetzt wurde. Bis heute ist ADHS die offizielle Hauptindikation für Ritalin (**50**), wobei ein beachtlicher Teil des Ritalins (**50**) von erwachsenen Personen als Stimulans missbraucht wird. Ritalin (**50**) hemmt die Wiederaufnahme von DA und NE.

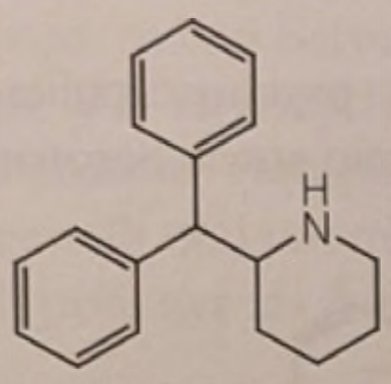
Desoxypipradrol (**51**) zeigt eine ausgeprägte Stimulation in Tier und Mensch, und auch Pipradrol (**52**) sowie das Analog **53** erwiesen sich als starke Stimulanzien. β- oder 3-Pipradrol (**54**) scheint ähnliche Effekte zu haben, wie Pipradrol (**52**). Das γ- oder 4-Pipradrol (**55**) trägt auch den Namen Frenquel oder Azacyclonol. Es zeigt andere Eigenschaften und wirkt als Dopamin-Antagonist antipsychotisch. Die Pethidine (**56**), Prodine (**57**; inverse Ester der Pethidine) sowie die Fentanyle (**58**) tragen eine zusätzliche Funktion in der 4-Position des

Piperidins und erhalten dadurch eine starke Zunahme der Affinität zu Opioid-Rezeptoren. Sie zählen zu den synthetischen Opioiden und wirken demnach vor allem analgetisch. Substanzen des Typs **59** wirken mit kleinen Substituenten (Me, Et) stimulierend, während ein *t*-butyl-Rest das zentralwirkende Antiparkinson-Mittel Budipin hervorbringt. Phencyclidin (**60**; *Phenylcyclo*hexylpiper*idin*, kurz PCP) sowie Ketamin (**61**) sind dissoziativ wirksame Verbindungen und wirken als *Open-channel*-Blocker am NMDA-Rezeptor (*N*-Methyl-D-Aspartat), der zu den ionotropen Glutamatrezeptoren gehört. Es existiert eine ganze Reihe an verwandten NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Struktur-Typ **62**).



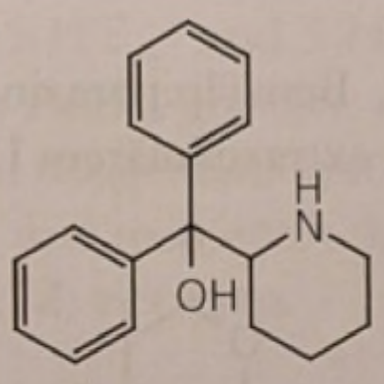
50

Methylphenidat
(Ritalin)



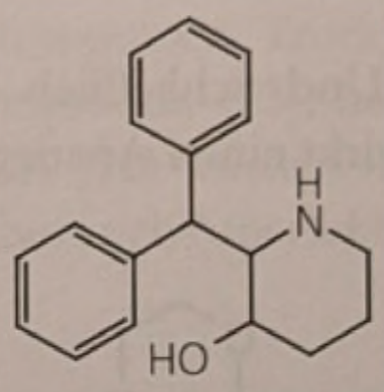
51

Desoxypipradrol

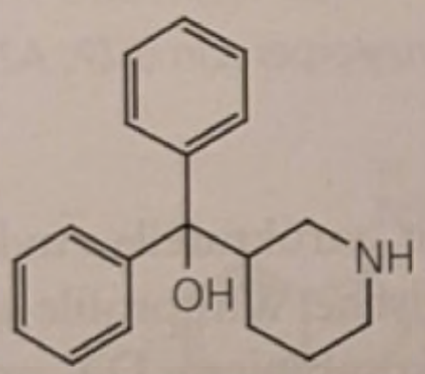


52

Pipradrol

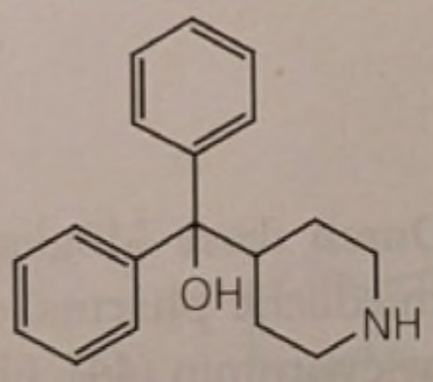


53



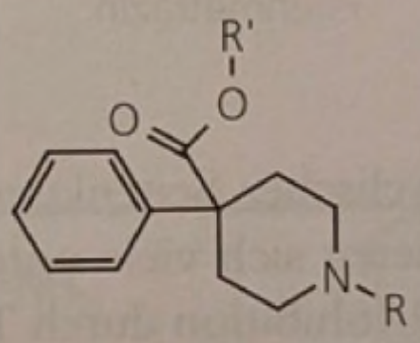
54

β-Pipradrol



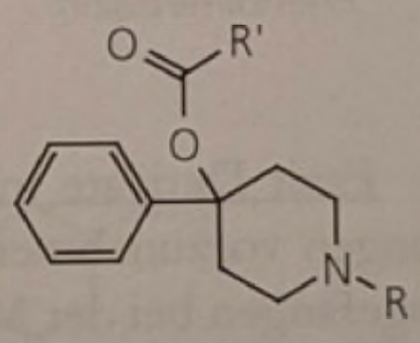
55

γ-Pipradrol



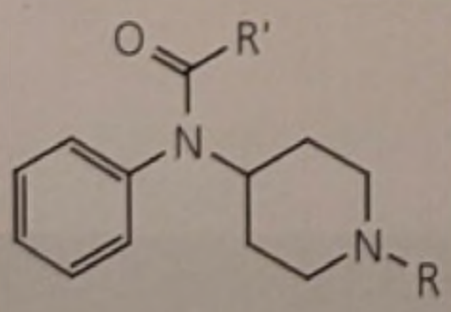
56

Pethidine



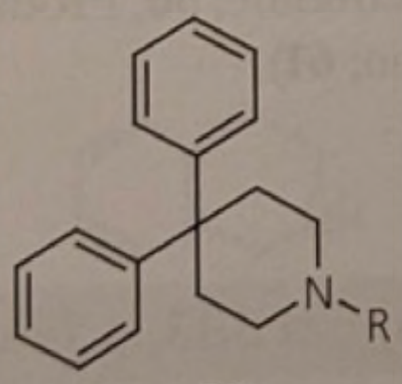
57

Prodine

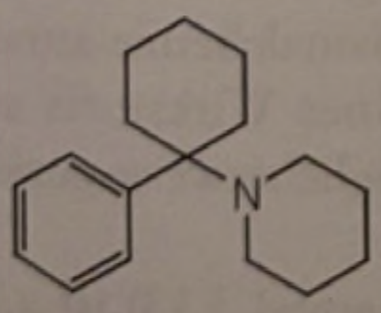


58

Fentanyle

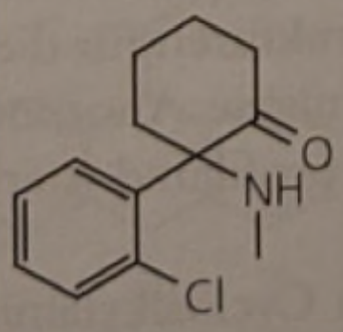


59



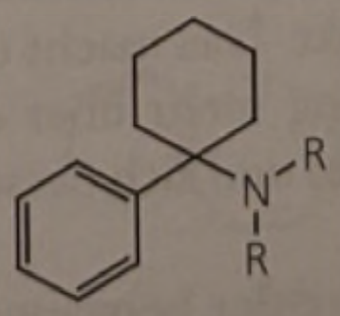
60

Phencyclidin (PCP)



61

Ketamin

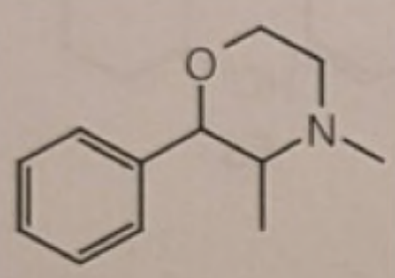


62

Anhand der Verbindungen **50**-**62** lässt sich erkennen, dass durch kleine Modifikationen ein sehr breites Spektrum an pharmakologischen Wirkungen erzielt werden kann.

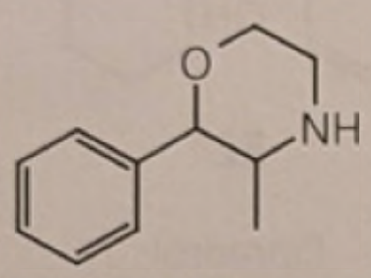
Das strukturell einfache Derivat Phendimetrazin (**63**) wurde zur kurzzeitigen Behandlung von Fettleibigkeit vermarktet. Es ist zudem ein potentes Psychostimulans. Phendimetrazin (**63**) selber zeigt auf neurologischer Ebene wenig Wirkung: es ist eine Prodrug für Phenmetrazin (**64**). Dieses setzt DA und NE frei und ist eigentlich für die stimulierende Wirkung verantwortlich. Phenylpiperazine **65** wirken je nach Aryl-Substituenten unterschiedlich. Berichtet wird von entaktogener, psychedelischer oder stimulierender Wirkung. Sie interagieren unselektiv mit diversen Serotonin-Rezeptor Subtypen.

Und schließlich zeigt Benzylpiperazin (**66**) psychostimulierende Eigenschaften. Es bewirkt einen Anstieg von extrazellulärem Dopamin sowie Serotonin.



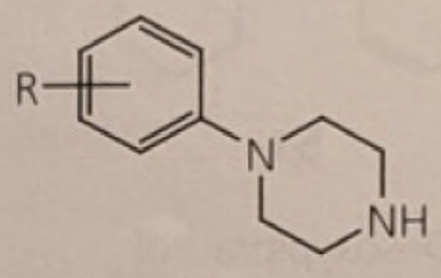
63

Phendimetrazin

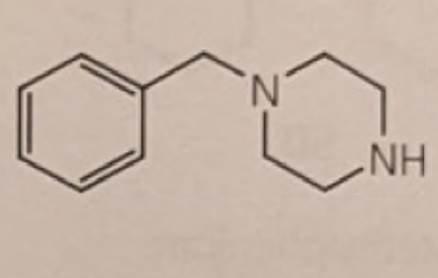


64

Phenmetrazin



65



66

1-Benzylpiperazin (BZP; A2)

Fazit Derivate mit cyclischer Seitenkette: Durch diese Möglichkeit, strukturelle Änderungen vorzunehmen, bieten sich viele unterschiedliche pharmakologische Wirkprofile an, angefangen bei der MAO-Inhibition durch Tranylcypromin (**44**), über kombinierte DA- und NE- freisetzende Agenzien (z.B. Fencamfamin; **45** oder Phenmetrazin; **64**), kombinierte DA- und 5-HT-freisetzende Agenzien (z.B. Aminorex; **48**, 4-Methylaminorex; **49**, Benzylpiperazin; **66**), aber auch Wiederaufnahme-Hemmer von DA und NE (z.B. Pemolin; **47** und Ritalin; **50**), bis hin zu Opioid-Rezeptor-Liganden (z.B. Pethidine; **56**, Prodine; **57** und Fentanyle; **58**) oder NMDA-Antagonisten (PCP; **60** und Ketamin; **61**).

Derivate mit benzannellierten Cyclen (Kapitel 3.13, 3.14 und 3.15)

Unter den benzannellierten Derivaten versteht man Alicyclen, die mit einer Benzen-Einheit eine Verknüpfung in 1,2-Position aufweisen. Die Phenethylamin-Einheit ist durch das Anbinden zweier C-Atome der Seitenkette an die Benzen-Einheit rigidisiert und somit konformationell eingeschränkt. Das macht diese Strukturen für die Medizinalchemie attraktiv, da durch die Rigidisierung mehr über die räumliche Anordnung eines Wirkstoffs am Wirkort erfahren werden kann und sich dessen Wirkprofil und -stärke möglicherweise gezielt modulieren lässt.

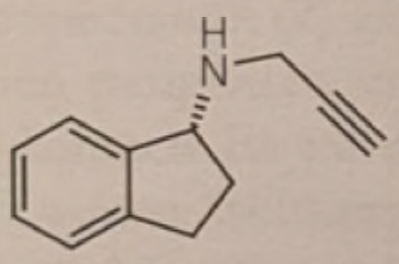
Ein prominenter Vertreter der benzannellierten Cycloalkylamine (Kapitel 3.13) ist z.B. das Rasagilin (**67**). Es ist ein selektiver MAO-B-Hemmer und wird zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt. Die beiden Derivate 2-Aminoindan (**68**) und 2-Aminotetralin (**69**) können als rigide Analoge von Amphetamin (**3**) betrachtet werden, jedoch erwiesen sie

sich in Vergleichsstudien mit Amphetamin (**3**) in Tieren als deutlich weniger stimulierend.

Eine umfangreiche und wichtige Kernstruktur der benzannellierten Azacycloalkane sind die Tetrahydroisochinoline (TIQ; **70**, Kapitel 3.14). 2-Methyltetrahydroisochinolin (**71**) kann als rigidisiertes Analog von Methamphetamin (**1**) betrachtet werden. Es erwies sich jedoch im Vergleich in einem Tierexperiment als völlig wirkungslos.

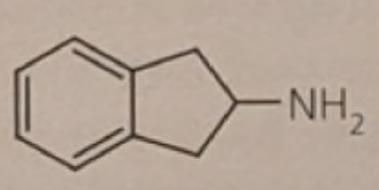
Derivate, die einen von zwei Aromaten „eingeklemmten" (Aminoalkyl)-Alicyclus tragen, werden hier zu den AMDA-Derivaten gezählt (9-(Aminomethyl)-9,10-dihydroanthracen, siehe Kapitel 3.15). AMDA (**72**) zeigt mit seiner einfachen chemischen Struktur eine relativ hohe Affinität als Antagonist zu den Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Trotz der Ähnlichkeiten von AMDA (**72**) zu tricyclischen Antidepressiva wie Imipramin (**73**), hat es keine Affinität zu den Monoamin-Transportern. Ausgehend von AMDA (**72**) wurden zahlreiche Abkömmlinge hergestellt und untersucht, und man entdeckte dabei auch (unselektive) 5-HT_{2A}-Liganden, die sich potenter als AMDA (**72**) erwiesen.

Fazit Derivate mit benzannelierten Cyclen: Durch das konformationelle Einschränken der Seitenkette von Amphetamin gehen die stimulierenden Eigenschaften weitgehend verloren. Mit AMDA-artigen Substanzen erhält man potente 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Liganden (z.B. Substanz **72**).



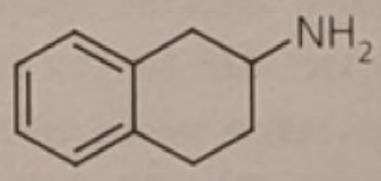
67

Rasagilin



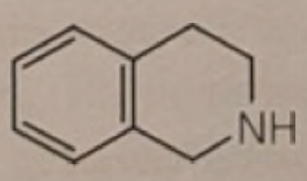
68

2-Aminoindan (2-AI)



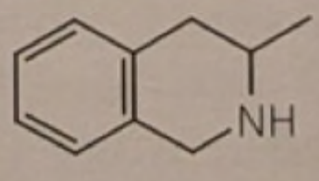
69

2-Aminotetralin (2-AT)

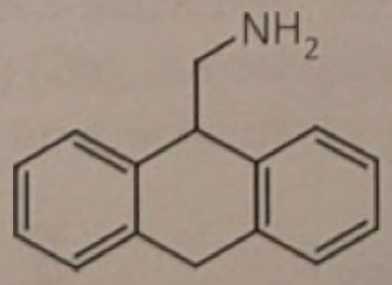


70

Tetrahydroisochinolin (TIQ)

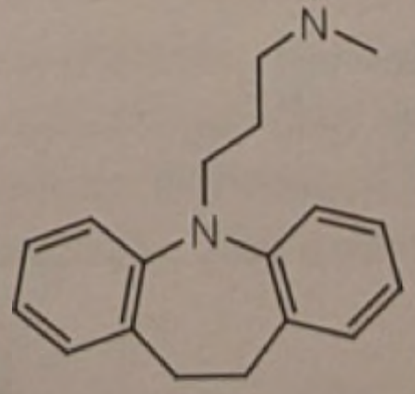


71



72

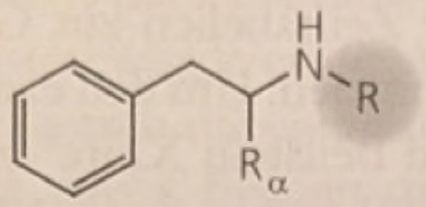
AMDA



73

Imipramin

3.1. *N*-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine



3.1.1. Phenylisopropylamine (Amphetamine)

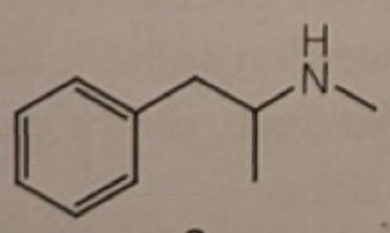
Nach der Entdeckung des vielfältigen Wirkspektrums von Amphetamin (Kapitel 2.) diente dessen molekulare Struktur als Ausgangspunkt für eine bemerkenswerte Menge neuer Verbindungen. Vorangetrieben wurde die Suche nach neuen Substanzen durch das Ziel, spezifische Eigenschaften von Amphetamin entweder zu verstärken oder zu unterdrücken. Die einfachste und naheliegendste Modifikation ist die Derivatisierung des basischen Stickstoffs im Amphetamin (**1**).

3.1.1.1. Methamphetamin

Methamphetamin (**2**) zählt, nicht zuletzt dank seiner einfachen Molekülstruktur, welche die potenten peripheren und zentralen Wirkungen ausübt, sicher zu den interessanteren Phenylalkylaminen. Es wurde schon vor über hundert Jahren zum ersten Mal hergestellt, und dank des Zweiten Weltkrieges wurde es schnell sehr populär. Obschon seine epidemische Verbreitung bekämpft wurde, ist es heute immer noch aktuell und in aller Munde. Der Fokus des folgenden Kapitels liegt einerseits auf den pharmakologischen Eigenschaften, anderseits auf der gesellschaftspolitischen Relevanz.

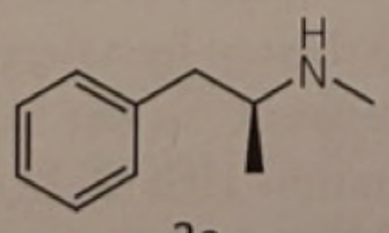
Methamphetamin (**Meth**yl-**A**lpha**m**ethyl**phen**e**th**yl**amin**) ist ein Amphetaminderivat, das am Stickstoff eine Methylgruppe trägt. Es wird in der chemischen Nomenklatur auch als *N*,α-Dimethylphenethylamin, Phenylisopropylmethylamin oder Desoxyephedrin bezeichnet und trägt einige weitere systematische Namen [1]. Die freie Base von Methamphetamin (pK_a = 9.9) ist bei Raumtemperatur flüssig, hat einen fischartigen Geruch und schmeckt bitter. Das Hydrochloridsalz verdampft bei 300-305°C ohne Pyrolyse. Es kann somit direkt geraucht werden und muss dazu nicht, wie z.B. im Fall von Cocain, als Base freigesetzt werden.

Methamphetamin (**2**) kann in zwei Stereoisomeren vorliegen. Man unterscheidet zwischen dem ZNS-aktiveren (+)-*S*-Methamphetamin (**2a**) und seinem Spiegelbild (-)-*R*-Methamphetamin (**2b**), das ausgeprägter periphere Wirkungen besitzt. Die beiden Isomeren haben teils sehr unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften [1].



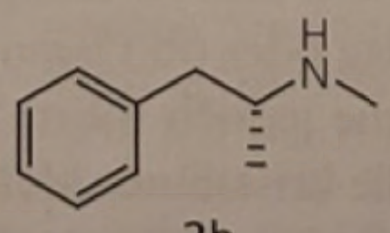
2

Methamphetamin



2a

(+)-*S*-Methamphetamin



2b

(-)-*R*-Methamphetamin

Von der zufälligen Entdeckung zum Verkaufsschlager – eine Erfolgsstory ohne Happy End

Die Konsultation verschiedener Zeittabellen zur Geschichte von Methamphetamin (**2**) zeigte, dass einige Widersprüche herrschen. Um den exakten Verlauf zu eruieren, wurden die beiden Datenbanken SciFinder® und Beilstein XFire® zu Hilfe genommen. Die früheste Literatur, die Methamphetamin (**2**) aufführt, ist gemäss XFire® die Arbeit von *Ernst Schmidt* aus dem Jahre 1914 [2]. In seiner Arbeit *Ueber das Ephedrin und Pseudoephedrin* lieferte der am pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg arbeitende Forscher in einer sehr detaillierten Abhandlung die Beweisführung für die chemische Struktur des Ephedrins. Des weiteren leitet er auch ab, wie die räumliche Anordnung (Stereochemie) des Ephedrins sowie Pseudoephedrins (siehe auch Kapitel 3.5) aussehen müsste. Die Summenformel $C_{10}H_{15}NO$, also die relative Anzahl der vorhandenen chemischen Elemente, war damals aus Verbrennungsexperimenten und Elementaranalyse bereits bekannt; deren Anordnung jedoch konnte nur erahnt werden. Durch oxidativen Abbau (Entstehung von Benzaldehyd) wusste man, dass die HO-Gruppe in der Benzyl-Position liegen muss (siehe Struktur **C**, Abb. 1). Gleichzeitig war bekannt, dass Aminoalkohole mit geminaler Anordnung allgemein nicht stabil sind (Struktur **A**). Durch einen Abbau resp. das Entfernen der HO-Gruppe im Ephedrin erhielt er eine Base, die immer noch optisch aktiv war (Struktur **2a**). Dadurch hat er bewiesen, dass für die (bereits bekannte) Methylaminogruppe nur noch eine einzige Position im Molekül Ephedrin möglich sein kann. Wäre diese nämlich wie in Struktur **B** gezeigt, so hätte das Entfernen der HO-Gruppe eine achirale Substanz hervorbringen müssen. Ephedrin musste demzufolge Struktur **C** besitzen. Bei dieser Beweisführung hatte *Schmidt* also Methamphetamin (**2**) hergestellt (Abb. 1) – ohne Absichten, eine physiologisch aktive Substanz zu entwickeln. Er lieferte nicht nur Schmelzpunkte des reinen kristallinen HCl-Salzes sowie von anderen Salzen, sondern auch den Wert der optischen Rotation. Spätere Messungen dieser Werte zeigten, dass *Schmidt* damals bereits sehr reines *S*-(+)-Methamphetamin-Hydrochlorid vorliegen hatte.

Fünf Jahre später, 1919, publizierte der japanische Wissenschaftler *Akira Ogata* seine Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Ephedrin [3], wobei er an und für sich keine Abweichung zur von *Schmidt* vorgeschlagenen Struktur des Ephedrins präsentierte, sondern vielmehr eine weitere Beweisführung für die Struktur von Ephedrin: Über eine natriumgestütze Reduktion des Kondensationsprodukts aus 2-Phenylpropanon und Methylamin erhielt er racemisches Methamphetamin (**2**). Durch Trennen der beiden Enantiomere (mit Hilfe von Umkristallisation des Tartratsalzes) und anschließendes Überführen in das HCl-Salz erhielt er schließlich eine Substanz, die vergleichbare Werte für den Schmelzpunkt sowie die optische Rotation lieferte, wie sie von *Schmidt* 1914 präsentiert wurden [2].

In den *Chemical Abstracts* von 1920 [4] über die Arbeit von *Ogata* [3] wurden in der gegebenen Tabelle zu den Schmelzpunkten sowie zur optischen Rotation in der Spalte „*Smidt*“ (gemeint ist der Wissenschaftler *E. Schmidt*) die von *Schmidt* erhaltenen Werte schlicht unterschlagen [4]. Ob dies an mangelnder Fähigkeit zur Übersetzung des deutschen Manuskripts von *Schmidt* lag oder ob *Ogatas* eigene Arbeiten hervorgehoben werden sollten, ist nicht klar. Diese Tatsache jedoch führte möglicherweise zu der falschen Aussage, dass *Ogata* die erste Person sei, die kristallines Methamphetamin-HCl (**2**) hergestellt habe.

In der Arbeit von *Ogata* (1919) erfährt man, dass die physikalischen Eigenschaften von „Desoxyephedrin“ (= (+)-*S*-Methamphetamin (**2a**)) gut mit denen von *Nagayoshi Nagai* [5]

ermittelten Werten übereinstimmen. *Nagai* (1844–1929) war ein bemerkenswerter Chemiker und Pharmakologe, der bekannt ist für seine Studien über Ephedrin. Gemäß *Ogata* beschrieb *Nagai* in seinen Studien bereits 1893 die chemische Reduktion von Ephedrin zu „Desoxyephedrin", also (+)-*S*-Methamphetamin (**2a**). Da dieser in altjapanisch verfasste Artikel [5] keinerlei chemische Strukturen auflistet, wurde er nicht in die Datenbanken wie SciFinder® oder XFire® aufgenommen. (Damals waren die chemischen Strukturen auch noch nicht bekannt; und erst 1864, rund 20 Jahre zuvor, begann man überhaupt damit, für organische Stoffe Strukturformeln aufzustellen und, wo bekannt, zu verwenden.) Es ergibt sich zudem die Vermutung, dass *Schmidt* damals den Artikel von *Nagai* nicht kannte.

Gemäß diesen Daten müsste also Professor *Nagai* 1893 die erste Person gewesen sein, welche die Synthese von Methamphetamin (**2**) beschrieb, auch wenn er synthetisch-methodologisch betrachtet nicht wusste, welche chemische Struktur er nach Durchführung des Experimentes in seinen Händen hatte. Erst der Vergleich durch *Ogata* im Jahre 1919 bestätigte rückwirkend, um welche Substanz es sich bei *Nagai* handelte.

Die weitere Aufschlüsselung der Geschichte von Methamphetamin (**2**) erweist sich als schwierig. Die Patentrecherche liefert einige Dokumente zu Methamphetamin (**2**), und als Inhaber der Patente vom Ende der 1930er Jahre (u. A. vom Deutschen Reichspatentamt erteilt) bis Anfang der 1950er Jahre sind die *Temmler-Werke* genannt (z. B. [6-9]).

Weiter spielen die Arbeiten von *Fritz Hauschild* eine Rolle: Er arbeitete ab 1937 für einige Jahre bei den *Temmler-Werken* [10] und hat die ersten pharmakologischen Tests mit Methamphetamin (**2**) an Tieren durchgeführt und ausführlich dokumentiert [11, 12]. Auch *Jacobsen*, *Wollstein* und *Christensen* haben maßgebend zur Erforschung von Methamphetamin (**2**) beigetragen: Sie testeten die Substanz zusammen mit anderen *N*-alkylsubstituierten Phenylalkylaminen in einer groß angelegten klinischen Studie (siehe Kapitel 3.1.1.2).

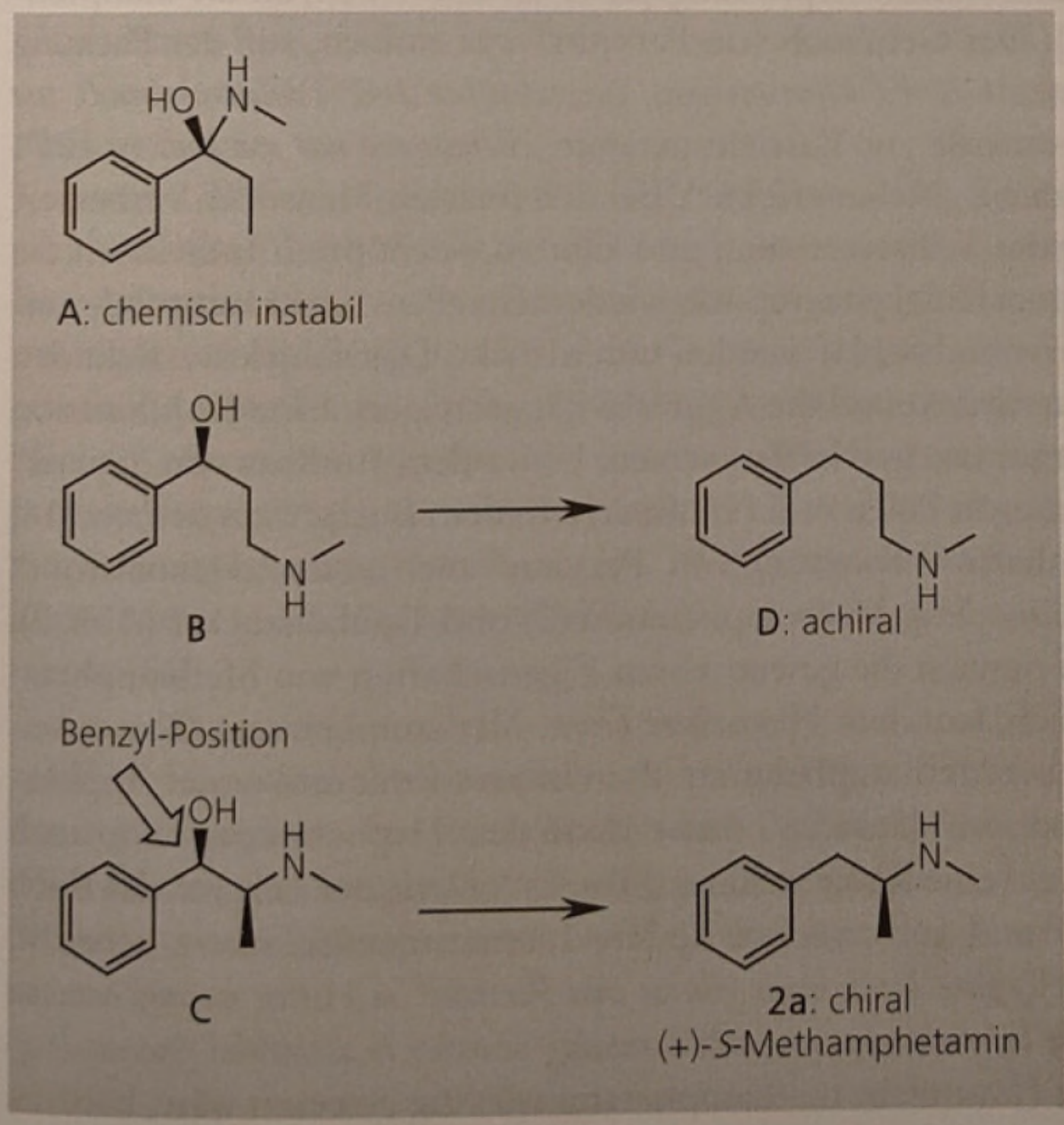


Abb. 1. Beweisführung der chemischen Struktur von Ephedrin durch *Ernst Schmidt* im Jahre 1914 [2]: Durch reduktives Entfernen der HO-Gruppe und darauffolgenden Erhalt einer chiralen Substanz konnte nur Struktur **C** Ephedrin entsprechen.

Genaueres zur Markteinführung sowie zur Entwicklung bei den *Temmler-Werken* ist schwierig nachzuvollziehen, da die Firma *Temmler* keine Unterlagen mehr zu der Entwicklung hat [13]. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Firma im Dritten Reich ihren Hauptsitz in Berlin hatte, dieser aber nach Kriegsende zur sowjetischen Besatzungszone gehörte und somit enteignet wurde. Die aus den ehemaligen *Temmler-Werken* entstandene *Berlin-Chemie* hat auf Anfrage, ob noch Unterlagen über die Pervitin (Methamphetamin)-Entwicklung vorhanden sind, nicht reagiert [13]. Es ist aber auch denkbar, dass die Unterlagen in die Hände der Besatzungsmächte gefallen sind, da der Stoff zu dieser Zeit gerade für die Kriegsführung interessant war.

Viele geschichtliche Ansätze liefert das Werk *Nazis on Speed* von *Pieper* [14]. Ein Teil der folgenden Abhandlung stützt sich deshalb auf seine Dokumentation.

Das in Deutschland lancierte Forschungsprojekt mit dem Arbeitstitel „Per-Vitin", das Untersuchungen zu Adrenalin, Ephedrin und Methamphetamin (**2**) zum Inhalt hatte, brachte Pervitin® (= Methamphetamin) hervor, das laut *Pieper* 1938 durch die *Temmler-Werke* als „Wachhaltemittel" auf den Markt gebracht wurde (Abb. 2) [14]. *„Die Firma bediente sich zum Start des neuen Mittels einer intensiven Werbung durch Annoncen, Arztbriefe, Vertreterpropaganda usw. Da es keine Rezeptpflicht für Pervitin® gab, war es praktisch jedem möglich, beliebige Mengen davon in Apotheken zu kaufen"* [14]. Laut *Pieper*, dem Urheber von *Nazis on Speed*, waren zu dieser Zeit auch Süßigkeiten wie z.B. Pralinen, die Pervitin® enthielten, auf dem Markt. Dass Pervitin® für einen gewissen Zeitraum frei verkauft wurde, bewirkte, dass sich Menschen vom Nutzen überzeugen konnten und so „angefixt" wurden. 1939 sorgte der Reichsärzteführer *Conti* für die Verschreibungspflicht von Pervitin®. Der sich anbahnende Zweite Weltkrieg tat der rasanten Verbreitung von Methamphetamin (**2**) keinen Abbruch, im Gegenteil!

Wie Japan, Großbritannien und die USA bemächtigte sich auch die deutsche Armee des Mittels und verteilte es, nach einer kurzen Erprobungsphase an Studenten, an die kämpfenden Truppen an der Front [14]. Der Gebrauch von Pervitin® war einfach, auf der Packung stand zu lesen: *„Tagwachen nehmen 1–2 Tabletten morgens, Nachtwachen 1–2 Tabletten abends, um Schlaflosigkeit zu erhalten"*, und es wurde zur Vorsicht geraten: *„Benutzung nur von Fall zu Fall"*. Das Wachhaltemittel hatte nützliche „Nebeneffekte": Bei den meisten Menschen verbessert Methamphetamin (**2**) *kurzfristig* das Selbstvertrauen und kann in erschöpften Individuen die psychische und physische Leistungsfähigkeit temporär wiederherstellen. Nicht kampfrelevante Funktionen wie Hunger, Durst und Schlaf werden unterdrückt. Das subjektive Befinden wird verbessert, Todesangst unterdrückt und die Aggressivität gesteigert. Eine Kombination von Eigenschaften, die für Krieger wie geschaffen schien. Unter dem Einfluss von „Speed" kämpften die Nazis ihren Blitzkrieg in Polen und Frankreich. In dem Buch *Nazis on Speed* [14] wird geschildert, wie die massenhafte Verbreitung von Pervitin® auch an der „Heimatfront" zustande kam. Die Pillen enthielten 3mg Methamphetamin (**2**) und Traubenzucker (Abb. 2).

Aber nicht nur die Soldaten nutzten die gewünschten Eigenschaften von Methamphetamin (**2**), auch *Adolf Hitler* ließ sich, laut dem Historiker *Doyle*, Methamphetamin (**2**) von seinem Arzt verabreichen [15]. Nebst Methamphetamin (**2**) in intravenöser und oraler Applikationsart verschrieb sein unorthodoxer Hausarzt *Theodor Morell* dem Hypochonder *Hitler* auch Cocain, Testosteron, Vitamine und eine Reihe weiterer „Tonics". *Doyle*, der sich auf das Buch *The secret diaries of Hitler's doctor* und verschiedene andere Literaturquellen stützt, schreibt: *„... there's no doubt that he* (Morell) *gave intravenous glucose and Pervitin® to* Hitler *on any occasion when he needed a boost, and especially before his famous ‚rabble-rousing' speeches to assembled thousands of devotees"* [a]. *Doyle* vermutet, wenn *Hitler* nicht methamphetaminsüchtig gewesen wäre, hätte es

[a] „... Es gibt keinen Zweifel, dass er (*Morell*) bei jeder Gelegenheit, wo *Hitler* einen Boost brauchte, diesem intravenös Glucose mit Pervitin® verabreichte, speziell vor seinen berühmten hetzerischen Reden vor tausenden versammelten Anhängern".

keinen Sinn ergeben, dass *Morell* ihm so viel Methamphetamin (**2**) verschrieb, wodurch *Hitler* zunehmend die Symptome der Parkinson-Krankheit gezeigt habe [15].

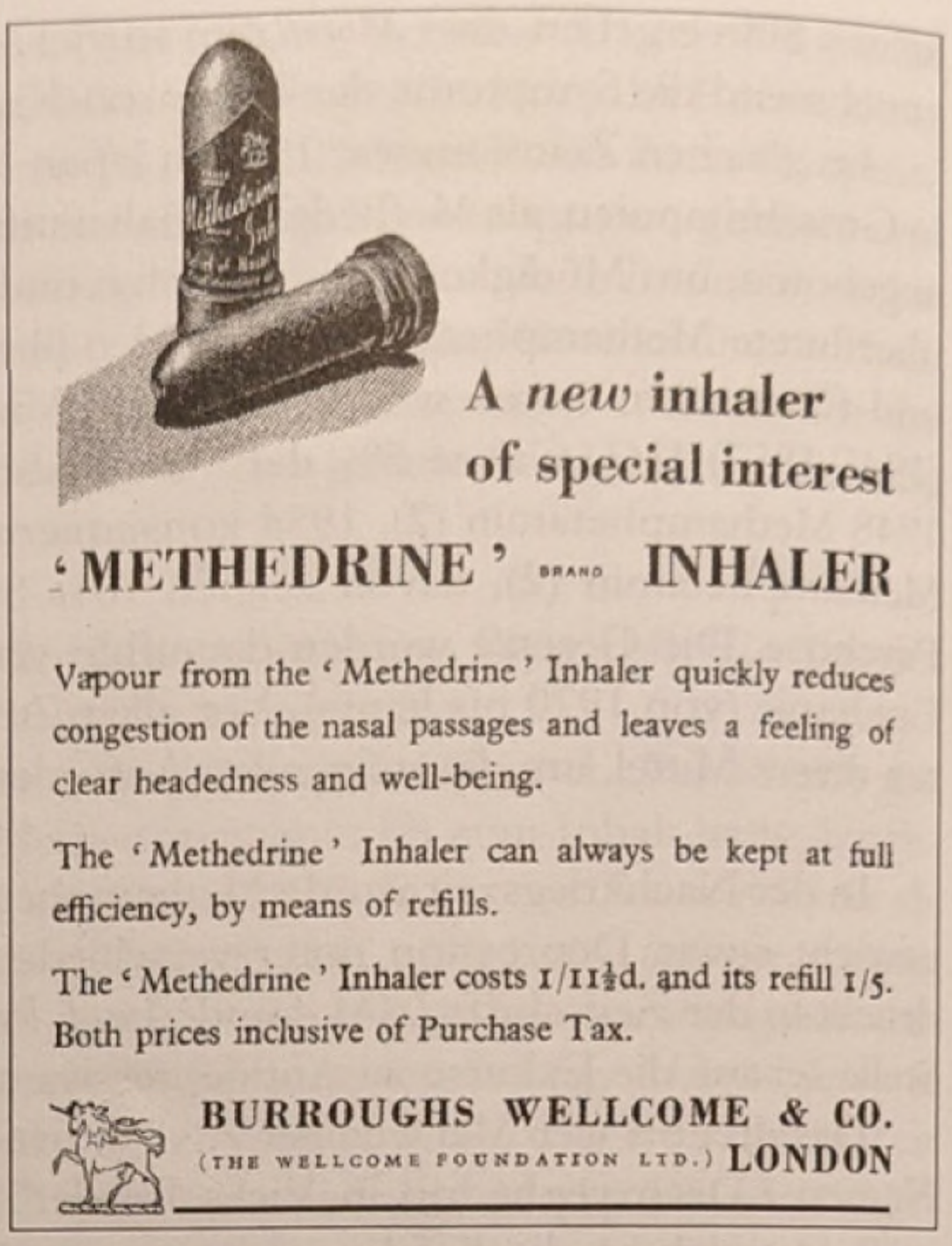
Im gleichen Zeitraum war 1941 in Japan Methamphetamin (**2**) frei erhältlich (sowie auch in Grossbritannien, als Methedrin-Inhalierstift, Abb. 2) und wurde als Philopon® und Sedrin® angeboten, um Müdigkeit zu bekämpfen und die Vitalität zu fördern [14]. Nach dem Krieg überflutete Methamphetamin (**2**) aus den überschüssigen militärischen Reserven den Markt und führte zum ersten weit verbreiteten Missbrauch, der sogenannten „ersten Epidemie" (1945-1957) [16]. Ganze 5% der 16–25-jährigen japanischen Jugendlichen missbrauchten 1948 Methamphetamin (**2**). 1954 konsumierten in Japan über eine halbe Million Menschen Methamphetamin (**2**), davon zeigten 10% Symptome einer Methamphetamin-induzierten Psychose. Die Gesetze wurden daraufhin verschärft, dennoch entwickelte sich eine zweite Epidemie (von 1970 bis heute). Vor allem Arbeiter, Studenten, aber auch Hausfrauen nutzten dieses Mittel, um die steigenden Anforderungen im Alltag zu bewältigen [16].

In der Nachkriegszeit wurde Methamphetamin (**2**) vor allem zur Bekämpfung von Übergewicht sowie Depression unter verschiedenen Namen vermarktet (Abb. 2 und 3, abgedruckt in der Zeitschrift *JAMA* und *Am. J. Psychiatry*, zu Beginn der 1950er Jahre). An dieser Stelle sei auf die Exkurse zu Antidepressiva und Anorektika verwiesen.

Das drei bis vier Mal weniger ZNS aktive (-)-*R*-Methamphetamin (**2b**) wurde unter dem Namen *l*-Desoxyephedrin in Vicks Inhaler® verkauft. Wendete man diesen vorschriftsgemäß an, reichten die Effekte nicht aus, um eine ZNS-Stimulation zu erzielen. Das Missbrauchspotenzial war klein; der Aufwand, den Inhaler zu öffnen und 50mg des schwächeren (-)-*R*-Methamphetamin (**2b**), (auch als *peanut butter methamphetamine* bezeichnet) zu extrahieren, lohnte sich in Anbetracht der Verfügbarkeit von illegalem (+)-*S*-Methamphetamin (**2a**) offensichtlich nicht. Würde man positiv auf (+)-*S*-Methamphetamin (**2a**) getestet, könnte man sich nicht mit dem Gebrauch von Vicks Inhaler® entschuldigen, da der menschliche Organismus kein chirales Isomerisierungs-Enzym besitzt [1].

Nachdem Methamphetamin (**2**) als Desoxyn® und Methedrin® vom Markt weitgehend zurückgezogen wurde, verbreiteten illegale Labors Methamphetamin (**2**), welche sich der Vorstufe 1-Phenyl-2-propanon (P-2-P) bedienten und ein racemisches Gemisch des Methamphetamins (**2**) produzierten. Es wurde unter anderem unter dem Namen *Crank* in Umlauf gebracht. Gesetze wurden verschärft, chemische Vorstufen besser kontrolliert und die organisierten Banden, die *Crystal Meth* verkauften, wurden verfolgt. Dennoch gelang es anscheinend immer wieder, neue Produktionsstätten an anderen Orten aufzubauen und die typische Konsumentengruppe von Arbeitern und Lastwagenfahrern bis hin zu Studenten und jungen Berufstätigen zu erweitern. Nicht nur an der amerikanischen Westküste war Methamphetaminkonsum populär, in den 1980er Jahren tauchte zudem hochreines, aus Fernost importiertes (+)-*S*-Methamphetamin (**2a**)-Hydrochlorid auf, das als *Ice* verkauft und geraucht wurde [16].

Der therapeutische Einsatz heute – unter dem Namen Desoxyn® von der FDA zugelassen – umfasst die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und den kurzzeitigen Einsatz als Anorektikum [17]. „Off-label" wird es auch gegen Narkolepsie und therapieresistente Depressionen eingesetzt [1].



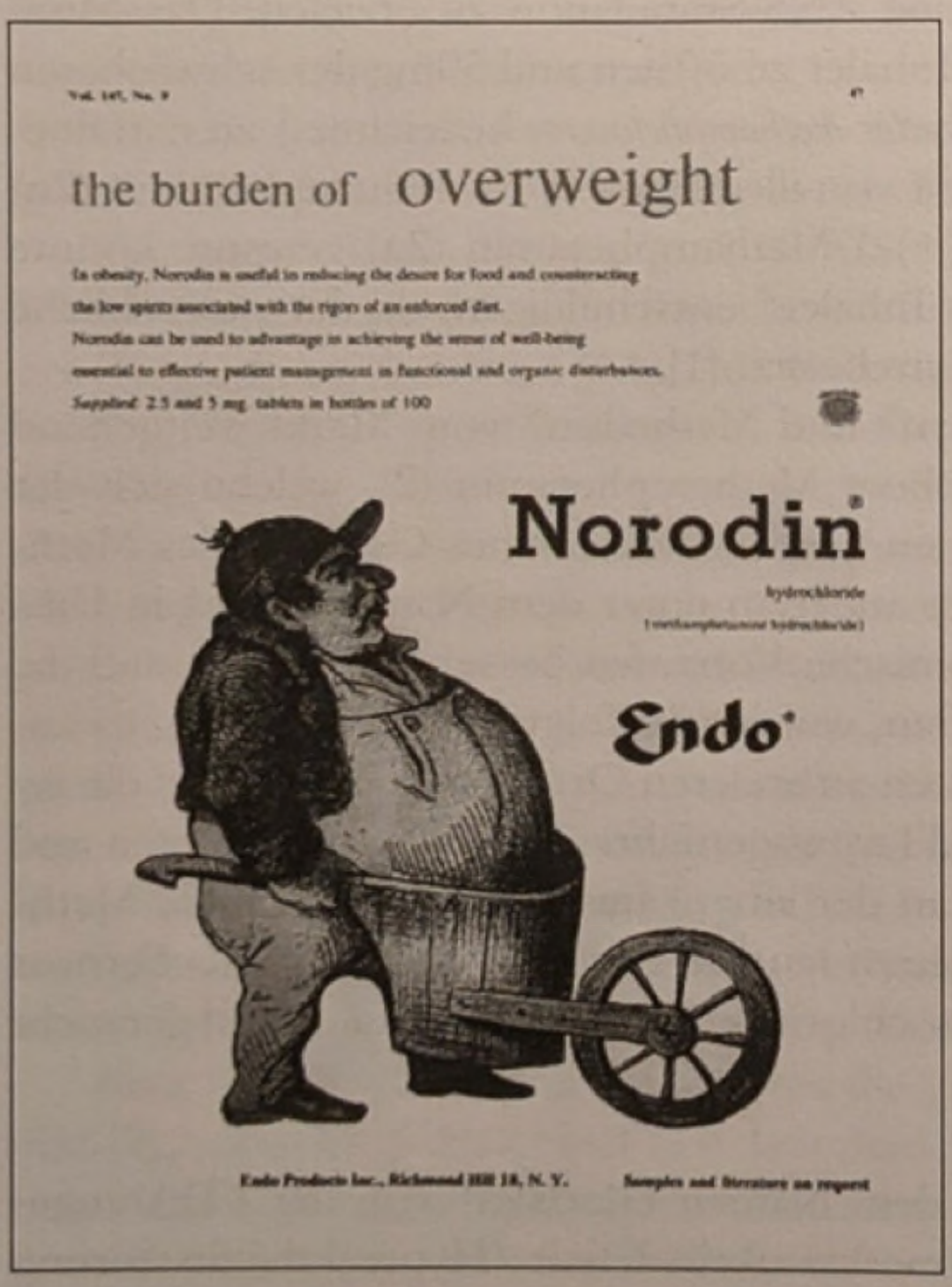


Abb. 2. Oben: Zeitzeuge des im Nazi-Deutschland verwendeten Pervitins (Methamphetamin) [52]. Methamphetamin (Methedrin) wurde wie Amphetamin ebenfalls als Inhalierstift vertrieben (1941) [53]. Unten: Ausdrucksstarke Werbung für Methamphetamin-Schlankmacher Norodin und Ambar (enthielt Methamphetamin und zusätzlich Phenobarbital, um stimulierende Eigenschaften zu reduzieren). Aus der Nachkriegszeit, wo scheinbar ein Überfluss an Nahrung herrschte [54].

Abb. 3. Methamphetamin (hier Markennamen Norodin oder Amphedroxyn) wurde in der Nachkriegszeit auch intensiv als Antidepressivum oder zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit und Narkolepsie beworben [54].

Pharmakologie und Subjektive Effekte [1]

Periphere Wirkungen: Zu beachten ist indes, dass die Wirkungsart von der Zusammensetzung der beiden Stereoisomere abhängt. Die physischen Effekte rühren vor allem vom (-)-*R*-Isomer her, das stärker als sein Stereoisomer als indirekter Agonist an den adrenergen α_1-, β_1- und β_2-Rezeptoren wirkt. So werden die Pupillen erweitert, Herzfrequenz und Blutdruck steigen und die Muskulatur wird durch einen erhöhten Glukosespiegel mit mehr Energie versorgt. Die direkten agonistisch vermittelten sympathomimetischen Effekte werden indirekt durch das vermehrt ausgeschüttete Norepinephrin noch verstärkt. Zentrale Wirkungen werden vor allem durch das (+)-*S*-Isomer hervorgerufen.

Zentrale Wirkungen: Die Pharmakologie von Methamphetamin (**2**) ist komplex. Es wird hier nur auf das Wichtigste eingegangen, obwohl sehr viel Literatur dazu besteht (siehe Zusammenfassung [1]). Methamphetamin (**2**) hat keine nennenswerten Affinitäten zu den Serotonin (5-HT)-, Dopamin (DA)- oder adrenergen Rezeptoren, jedoch zu den Monoamin-Transportern. Es ist ein Symphatomimetikum, das sowohl peripher als auch im Zentralnervensystem wirksam ist. Wie beim Amphetamin scheint eine erhöhte Ausschüttung von NE aus den noradrenergen Neuronen für die Wachheit und die anorektischen Effekte zuständig zu sein, während eine gesteigerte Ausschüttung von DA aus den dopaminergen Neuronen

für die stimulierenden Effekte verantwortlich gemacht wird. Die Funktion des Monoamin-Transporters wird durch Methamphetamin (**2**) umgekehrt (*reverse transport*), so dass die extrazellulären Konzentrationen der Monoamine erhöht werden (in Ratten wurden ungefähre Verhältnisse der Freisetzung von NE:DA = 1:2, NE:5HT = 1:60 bestimmt). Auch wird die Wiederaufnahme der Monoamine ins Zellinnere gehemmt. Die Monoamine bewirken schließlich eine erhöhte Stimulation der postsynaptischen Rezeptoren.

Das bei höheren Dosen auftretende stereotype Verhalten wird ebenfalls DA zugeschrieben. Bei noch höheren Gaben von Methamphetamin (**2**) wird DA im mesolimbischen System ausgeschüttet, und es erfolgt eine vermehrte Ausschüttung von Serotonin (5-HT) aus den seretonergen Neuronen. Die Störung der Wahrnehmung und das psychotische Verhalten werden diesem Umstand zugeschrieben. Bei hohen Dosen, speziell nach intravenöser Applikation, berichten die Konsumenten von intensiver Heiterkeit, Euphorie, extremer Wachheit, schnellem Fluss von Ideen und verbesserter physischer und psychischer Leistungsfähigkeit. Weiter wird von verbessertem Selbstvertrauen und angenehmer sexueller Stimulation berichtet [1]. Im männlichen Individuum wird die Ejakulation verzögert und die Intensität des Orgasmus verbessert, was Methamphetamin (**2**) den populären Ruf als Sexdroge eingebracht hat. Hingegen können die Konsumenten bei höheren Dosen und häufigerem Gebrauch keinen Orgasmus mehr erreichen und verlieren allmählich das Interesse an sexueller Aktivität. Im folgenden werden die subjektiven Eindrücke von „Usern" geschildert [18]: *„Die ersten wohligen Wellen durchfluten den Körper bereits nach wenigen Sekunden nach dem Einspritzen in die Venen. Vor allem der Unterleib und die Genitalien werden regelrecht einer unweigerlich schönen Flut an wohligen Gefühlen ausgesetzt.* [...] *Wenn das Flash dann langsam an Intensität verliert, und begleitet von einer leichten Benommenheit einem angenehmen* drive *weicht, sind die Sinne und Wahrnehmungen allesamt sehr stark verschärft und angenehm."*

Soweit zum Hochgefühl. Das „Landen" wird häufig zum Sturz. Die Euphorie weicht Konzentrationsschwierigkeiten, Nervosität und Angstzuständen [1]. Nach hohen Dosen können Pseudohallzinationen und Paranoia auftreten. Erneutes Verabreichen kann diese unangenehmen Zustände temporär eliminieren, da aber das *High* weniger hoch ist, tritt unweigerlich der *Crash* ein: eine Phase der Erschöpfung, in welcher der Konsument mehr als einen Tag mit leichtem, unerholsamen Schlaf verbringt. Je länger das Gelage (*binge*) dauerte, desto eher entwickeln sich, speziell bei hohen Dosen, Psychosen mit richtigen Halluzinationen. Diese Situation ist oft nicht zu unterscheiden von einer schizophrenen Psychose. Dazu im folgenden noch einmal ein paar Zeilen von einem „User" [18]. *„Veranlagung zu Geisteskrankheiten und seelischen Störungen werden von Amphetaminen stark gefördert* [...] *allem voran die Paranoia begünstigt durch die schon erwähnten Sinnestäuschungen.* [...] *eine regelrechte Schlafkrankheit, die je nachdem über längere Zeit anhalten kann, lässt den Aussteigenden den Entzug angenehmer empfinden. Einige der Konsumenten haben während des Ausstiegs mit sehr starken Depressionen und Unwohlsein zu kämpfen."*

Erst seit relativ kurzer Zeit diskutiert man eine mögliche Rolle der Spurenamin-Rezeptoren (*Trace amine-associated receptors*, TAAR). Verschiedene Phenylalkylamine wie Tyramin, Octopamin, Phenethylamin und eben auch Methamphetamin (**2**) sowie Amphetamin, binden an den Spurenamin-Rezeptor 1 (TAAR1) [19]. Die Affinitäten von Amphetamin und Methamphetamin (**2**) wurden bestimmt, die je nach Spezies unterschiedlich ausfielen, und dabei wurden Amphetamin und Methamphetamin (**2**) als volle bis partielle Agonisten charakterisiert [19]. Durch diese Interaktion wird im Gehirn der Dopamin-Transporter (DAT) entscheidend beeinflusst. *Xie* und *Miller* zeigten 2009, dass Methamphetamin (**2**) TAAR-

vermittelt die Wiederaufnahme von Dopamin hemmt, die Freisetzung von Dopamin fördert und auch die Phosphorylierung des DAT (mit anschließender Desensitivierung und Internalisierung) auslöst [20, 21]. Die Forscher hegen die Hoffnung, dass die Modulation der TAAR medizinisch genutzt werden kann. Mit selektiven TAAR-Agonisten und -Antagonisten könnten möglicherweise neue Behandlungsmöglichkeiten entstehen, unter anderem im Bereich der Abhängigkeit und des Missbrauchs von Amphetamin bzw. Methamphetamin (**2**). Das Forschungsgebiet ist noch relativ jung, und man darf gespannt sein auf erste medizinische Anwendungen von spezifischen TAAR-Liganden.

Illegales Methamphetamin

Das illegal hergestellte und auf dem Schwarzmarkt angebotene Methamphetamin (**2**) unterteilt man in vier verschiedene Formen [22].

Methamphetamin-**Tabletten** sind oft Kombinationen aus Methamphetamin (**2**) und anderen Substanzen wie Koffein, Ephedrin und Glucose, die als Trägermaterial dienen. Aufmerksamkeit erlangten in den Medien die sogenannten Thai-Pillen (auch *Yaba* genannt, was auf Thai „crazy drug" bedeutet). Ähnlich wie die Ecstasy-Pillen können sie mit diversen Logos verziert sein (oftmals mit „WY" oder „Y") und werden in verschieden Formen und Farben angeboten [56]. Im Vergleich zu den Ecstasy-Tabletten sind die Thai-Pillen meistens kleiner im Durchmesser. Methamphetamin-Tabletten werden oral konsumiert, manchmal aber auch „auf Folie" geraucht oder, nachdem sie aufgelöst wurden, intravenös gespritzt.

Methamphetamin-**Pulver** ist das kristalline, eigentlich weiße Hydrochloridsalz, welches je nach Produktionsart und Reinheit rötlich bis bräunlich angeboten wird und oftmals – wie Amphetamin-Pulver – hohe Anteile Koffein, aber auch Glucose, Kochsalz, Dimethylsulfon, Natriumglutamat oder etwa Natriumbenzoat enthält [55]. Es wird zusätzlich zu den genannten Applikationsformen geschnupft und auch als *Crank* in Umlauf gebracht.

Als **Base** wird die wachsartige oder ölige Substanz aus Methamphetamin (**2**) bezeichnet, die offenbar entsteht, wenn lokale Produktionsstätten nicht die Möglichkeit haben, das Hydrochloridsalz zu produzieren, oder wenn diese das Salz ohne ausreichende Reinigung herstellen (kann synthetische Verunreinigungen und/oder Gemisch aus Base/Salz enthalten – ähnlich wie bei der Amphetamin-Paste). Die chemisch reine Methamphetamin-Base ist eine farblose, leicht süßlich, nach verwesendem Fisch und stechend riechende Flüssigkeit (dasselbe trifft auch für die freie Base des Amphetamins zu).

Als **Crystal** wird aus Wasser und/oder Isopropanol umkristallisiertes Methamphetamin-Hydrochlorid bezeichnet. Wie der Name schon verrät, ähnelt es im Aussehen zerbrochenem Kristall, Eis oder Glas. Solches Methamphetamin (**2**) besitzt meistens eine hohe Reinheit und wird auf der Strasse auch als *Ice* oder *Crystal Meth* angeboten.

Applikationsarten

Methamphetamin (**2**) wird auf vier verschiedene Arten konsumiert [22, 23]. Die Präferenzen scheinen sich nach geographischen Lagen zu unterscheiden und haben sich im Laufe der Zeit verändert. Vielfältig sind auch die Gründe, weshalb jemand Methamphetamin (**2**) konsumiert. Gemäß einer Studie mit 203 Konsumenten waren die häufigsten Antworten

folgende: Neugier, Freunde, die Methamphetamin (**2**) konsumierten, oder das Verlangen nach Energie und verbessertem Sex [22].

Bei der intravenösen Anwendung werden die Peak-Methamphetamin-Konzentrationen im Blut fast sofort erreicht. Die Effekte entfalten sich bei dieser Applikationsart am schnellsten. Gefolgt wird diese vom Rauchen, wobei das Methamphetamin (**2**) mit geeigneten Hilfsmitteln (Folie, Pfeife, o.ä.) verdampft und ein großer Teil direkt in der Lunge aufgenommen wird. Interessanterweise wird aber ein Teil des verdampften Methamphetamins (**2**) auch oral aufgenommen. Geschnupftes Methamphetamin (**2**) wirkt innerhalb weniger Minuten. Schluckt man es, dauert es 20–30 Minuten, bis die euphorischen Reaktionen eintreten, ohne dass man jedoch dabei einen starken Rauschzustand empfindet. 30–54% des zugeführten Methamphetamins (**2**), die der Konsument in Pulver, Tablettenform oder in einer Gelatinekapsel oral zu sich nimmt, verlassen den Körper unverändert über den Urin, und 10–20% werden als Amphetamin ausgeschieden [1]. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 10 bis 12 Stunden und scheint im Wesentlichen unabhängig von der Applikationsart zu sein [1].

Weil sich die subjektiven Effekte von Methamphetamin (**2**) abschwächen, bevor überhaupt die Konzentration im Blut sinkt, versuchen die Konsumenten das Hochgefühl durch erneute Einnahme aufrechtzuerhalten. Dies kann sich nicht nur über Stunden fortsetzen, sondern wird häufig über mehrere Tage praktiziert, mit wiederholtem Verabreichen im Intervall von 1–5 Stunden. Man nennt dies *binge* (Gelage) oder *binge and crash*. Wenn der Methamphetamin-Vorrat aufgebraucht ist, beginnt die Phase des „Runterkommens" resp. der *Crash* [1]. Die Phase danach ist, je nach Abhängigkeit des Konsumenten, durch ein starkes, oft unkontrolliertes Verlangen nach Methamphetamin (**2**) verbunden. Gelage, die länger als 2 Tage dauern, werden als *high-intensity binges* beschrieben. Dabei können diese, mit kurzen Phasen der Abstinenz von Stunden oder wenigen Tagen, über Wochen andauern. Diese intensiven Konsumphasen gehen mit einem zunehmend zerrütteten Geisteszustand einher, der nicht selten in einer Psychose endet.

Aufschlussreich, zuweilen auch erschreckend ist eine Studie, die zwischen 1959 und 1967 mit chronischen Methamphetamin-Konsumenten, d.h. abhängigen Probanden durchgeführt wurde [1]. Sie zeigt die Gewöhnung bzw. Dosissteigerung und letztlich auch die Resistenz des Organismus. Die 14 Personen, die nach eigenen Angaben bis zu 1g (!) Methamphetamin (**2**) pro Tag konsumierten (zur Zeit, als Methamphetamin (**2**) in Tabletten legal vermarktet wurde, betrug die Dosis lediglich wenige mg pro Tablette!), wurden in einer Stunde mit bis zu 640mg intravenös verabreichtem Methamphetamin (**2**) „versorgt", bis sich Symptome der Psychose zeigten. Die Psychose dauerte bei 9 der 14 Patienten ein bis zwei Tage. Erwähnenswert scheint, dass bei einem Patienten die Psychose 26 Tage dauerte, dieser aber, wie sich erst später herausstellte, heimlich immer noch Methamphetamin (**2**) konsumierte.

Neurotoxizität

Längerer Gebrauch von Methamphetamin (**2**) führt zu substantiellen kognitiven Defiziten, speziell in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und auszuführende Funktionen [24]. Aus Experimenten vermutet man, dass die Toleranz, die sich gegenüber Methamphetamin (**2**) entwickelt, nicht eine Folge des erhöhten Metabolismus ist, sondern dass dafür

Veränderungen in der Struktur der Wiederaufnahme-Mechanismen verantwortlich sind [1]. Chronischer Methamphetamin-Konsum verändert die Struktur des Gehirns, wie bildgebende Studien belegen [23]. Diese Studien offenbarten im Gehirn der Methamphetamin-Abhängigen signifikante Abweichungen in den Regionen, die für Emotionen und Gedächtnis verantwortlich sind. In bestimmten Hirnregionen scheinen einige dieser Defekte reversibel zu sein; diese Regionen zeigten eine Regeneration nach zwei Jahren der Methamphetamin-Abstinenz [23]. Dies ging mit dem besseren Abschneiden in spezifischen Gedächtnistests einher. Innerhalb des gleichen Zeitraums hatten sich allerdings andere Teile des Gehirns nicht erholt, was eine lang anhaltende Veränderung/Zerstörung von gewissen Regionen indiziert [23]. In Menschen fand man noch nach einer drei Jahre dauernden Methamphetamin-Abstinenz herabgesetzte Levels von striatalen DA-Transportern. Es ist weiter ausführlich dokumentiert, dass Methamphetamin (**2**) im Tierversuch (Nager und nicht-menschliche Primaten) eine lang anhaltende Reduzierung von DA und seinen Metaboliten bewirkt [25].

All diese Untersuchungen, mit häufig sehr detaillierten und aufwendigen Experimenten zu den komplexen Wirkmechanismen, lassen den Schluss zu, dass Methamphetamin (**2**) auf neuronaler Ebene toxisch wirkt. Der interessierte Leser sei auf detailliertere Literatur verwiesen [1, 25, 26].

Methamphetamin (**2**) dringt in die Nervenzelle ein und verdrängt dort Monoamine; darauf erhöht sich nicht nur die Konzentration im Innern der Zelle, sondern auch im synaptischen Spalt. Die Neurotoxizität von Methamphetamin scheint von diesen beiden Konzentrationserhöhungen abhängig zu sein [27]. Weil Methamphetamin (**2**) die Dopaminkonzentration exzessiv steigert, werden Dopamin-Chinone und reaktive Sauerstoffverbindungen (*reactive oxygen species*, ROS) gebildet [25]. Zusätzlich werden die extrazellulären Glutamat-Werte erhöht, was einen intrazellulären Anstieg der Calciumkonzentration zur Folge hat und wiederum zur Aktivierung der NO-Synthase (NOS) führt. Diese NOS steuert nun die Bildung von reaktiven Stickstoff-Verbindungen (RNS). Wie der Name andeutet, sind diese Verbindungen (ROS und RNS) hoch reaktiv und können in ihrem Umfeld nicht nur Proteine, Lipide und DNA beschädigen, sondern auch direkt Einfluss auf die Energieproduktion der Zelle nehmen, indem sie die Mitochondrien hemmen. Zusammen mit anderen, hier nicht näher beschriebenen kaskadenförmigen Aktionen können wichtige Proteine nicht mehr synthetisiert werden, wie z.B. der essenzielle vesikuläre Monoamin-Transporter 2 (VMAT-2). Dieser oxidative Stress kann zu einer veränderten Durchlässigkeit der Bluthirnschranke führen. Möglicherweise kann dies eine unerwünschte Interaktion mit antipsychotischen Medikamenten hervorrufen, die bei einer Methamphetaminpsychose eingesetzt werden [25]. Es wird intuitiv klar, wie sensibel solche kaskadenartigen Mechanismen aufeinander abgestimmt sind. Durch das Verändern dieses empfindlichen Gleichgewichts kann der Schaden in seinem ganzen Ausmaß entstehen.

Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

Wie bei Fenfluramin und Phentermin ist beim Konsum von Methamphetamin (**2**) das Risiko, eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln, stark erhöht [28]. In einer Studie mit 340 Teilnehmenden, bei denen eine idiopathische (durch keine von außen bekannte Ursache entstandene) pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) diganostiziert wurde, hatten 29% eine Vergangenheit mit Stimulanzien (Amphetamin, Methamphetamin (**2**) oder Cocain), ver-

glichen mit 3.8% bei den Patienten mit bekannten Risikofaktoren. Nach Berücksichtigen der verschiedenen Altersgruppen und statistischer Datenanalyse (95% Vertrauensintervall, $p<0.0001$), ließ sich die Aussage ableiten, dass Patienten mit einer idiopathischen PAH zehnmal häufiger Stimulanzien benutzt haben als Patienten mit anderen Formen pulmonaler Hypertonie.

Methamphetamin als weltweite Droge

In jüngerer Zeit hat sich der Konsum der sogenannten ATS (Amphetamine Type Stimulants) stabilisiert, sowohl auf der Anbieter- wie auf der Konsumentenseite [29]. Die steile Entwicklung während der 1990er Jahre pendelt sich seit der Jahrtausendwende auf ähnlichem (hohen) Niveau ein. Diese Stabilisierung führt der Bericht des *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNDOC) auf die verstärkten Kontrollen der Vorstufen sowie die verschiedenen Maßnahmen zur Eindämmung des Konsums zurück [30].

Die Weltgesundheits-Organisation (WHO) schätzt, dass es um die 25 Millionen regelmäßige Amphetamin/Methamphetamin-Konsumenten gibt. Diese Prävalenz von ca. 0.6% der Weltbevölkerung der 15–64-Jährigen wird nur von Cannabis übertroffen und nimmt so den zweiten Platz der illegalen Drogen, noch vor Cocain und Heroin, ein. 15–16 Millionen Menschen konsumieren Methamphetamin (**2**). Über die Hälfte der Amphetamin- respektive Methamphetamin-Konsumenten leben in Asien [30].

Betrachtet man die globalen Beschlagnahmungen (2000–2005) der ATS [30], so gehen 49% auf das Konto von Methamphetamin (**2**), gefolgt von 15% Amphetamin. Den Rest teilen sich MDMA (14%) und weitere, nicht genau definierte ATS (22%). Von den 17 Tonnen Methamphetamin (**2**), welche die Behörden 2005 beschlagnahmten, kamen 63% aus Ost- und Südostasien und 36% aus den USA.

Die geschätzte illegale Produktion von Amphetaminen (Amphetamin und Methamphetamin (**2**), ohne MDMA) beliefen sich in 2005 auf 370t, davon fallen 290t auf Methamphetamin (**2**) und 80t auf Amphetamin, und war während den letzten Jahren ähnlich hoch [30]. Schätzungen kommen wie folgt zustande: 1.) Beschlagnahmung der ATS, 2.) Beschlagnahmung von Vorstufen, 3.) Schätzung an ATS-Konsumenten. Die Autoren beschreiben die Schwierigkeit, einen genauen Trend anzugeben, die durch die schwankenden Werte entsteht.

Typischerweise wird 0.1–1g pro Tag benötigt, bei chronischen *Binge*-Konsumenten können es bis zu 5g sein. Um diesen Bedarf zu decken und die Konsumenten mit Methamphetamin (**2**) zu versorgen, findet der Markt genügend Mittel und Wege.

Illegales „Meth“ wird entweder in großen, industriellen, sogenannten „Superlabs“ hergestellt, die in einem Produktionszyklus Multikilo-Mengen produzieren können, oder in kleinen Methamphetamin-Küchen, die typischerweise Gramm-Mengen hervorbringen [29, 30]. Einzelne großtechnische Anlagen haben die Kapazität, falls die Ausgangssubstanzen vorhanden sind, mehrere hundert Kilogramm pro Woche zu synthetisieren. Man geht davon aus, dass 80% des konsumierten Methamphetamins (**2**) in solchen „Superlabs“ produziert wird, obwohl es alleine in den USA tausende kleine Untergrundlabors gibt.

Die Produktion, obwohl geografisch weit verbreitet, konzentriert sich in den USA, Ost- und Südostasien, Ozeanien und in einigen europäischen Ländern. Die Autoren des Berichts bemerken, dass seit kurzem auch Südafrika als Produktionsstandort gilt [29].

In 95 Prozent der Fälle wird in den weltweit entdeckten Labors (vorwiegend Küchenlabors), Methamphetamin (**2**) produziert. Die Anzahl der entdeckten Labors belief sich 1990

noch auf etwas über 500, wobei die Anzahl 2004 ein Maximum von 18 500 (!) erreichte und für 2005, leicht rückläufig, immer noch 13 400 gezählt wurden. Dies entspricht einer Anzahl von 36 ausgehobenen Labors weltweit – jeden Tag, 95% davon in den USA [29].

Zwei Synthesewege werden bevorzugt benutzt, um illegales Methamphetamin (**2**) herzustellen. Einerseits die von 1-Phenyl-2-propanon (P-2-P) ausgehende Synthese, welche racemisches Methamphetamin (**2**) von niedrigerer Wirkstärke liefert, andererseits bedient man sich der Synthese aus Ephedrin oder Pseudoephedrin. Seit Mitte der 1980er Jahre ist die *Birch*-Reduktion mit flüssigem Ammoniak in Mode. Um diese Synthese in einem Garagenlabor durchzuführen, wird der flüssige Ammoniak in der Regel aus alten Kühlschränken gewonnen, in denen der Ammoniak als Kühlmittel verwendet wurde.

Es ist offensichtlich, welche Gefahr sowohl für die Produzenten als auch für die Umgebung, Nachbarschaft und unbeteiligte Familienmitglieder besteht. Die Chemikalien in der Methamphetamin-Produktion sind nicht nur giftig, sondern auch hoch entzündlich. In den USA wurde laut einer Studie aus dem Jahre 2002 ein Sechstel der illegalen Laboratorien entdeckt, weil es zu Explosionen, Feuer oder der Entweichung von toxischen Gasen gekommen war. Schätzungen in den USA gehen davon aus, dass bei jedem produzierten Kilo Methamphetamin (**2**) fünf bis sechs Kilo chemischer Abfall anfällt [22].

Reinheit und Preis des Methamphetamins (**2**) unterliegen beträchtlichen Schwankungen und hängen von verschiedenen Faktoren ab. Wie ein Beispiel aus den USA zeigt, halbierte sich der Gehalt, nachdem der Handel mit hochprozentigem, also reinerem Methamphetamin (**2**) härter bestraft wurde. Die Preise für Methamphetamin (**2**) bewegen sich zwischen 20 und 120 US-Dollar, Euro oder Schweizer Franken pro Gramm; für die gleiche Menge des reineren Crystal-Meth werden gar mehrere hundert Dollars verlangt. Überschlägt man Konsum und Preis, wird ein Potenzial erreicht, welches dasjenige eines Blockbuster-Medikaments bei weitem übertrifft. Bei einem Verbrauch von 300 Tonnen und einem Preis von 50 US-Dollar pro Gramm wird so ein jährlicher Umsatz von 15 Milliarden Dollar erwirtschaftet. Eine beträchtliche Summe.

Zu guter Letzt ist die akribische Arbeit von *Rasmussen* sehr zu empfehlen, sie liefert viel historische Information über Amphetamin und Methamphetamin [51]. Der Spielfilm *Spun* (Regie: *Jonas Akerlund*, 2004), behandelt realitätsnahe die Herstellung von „Meth" in Küchenlabors sowie den Konsum, die Suchtproblematik und soziales Verhalten von Süchtigen und kann dem interessierten Leser durchaus empfohlen werden. Weiter sei auf die US-amerikanische Fernsehserie *Breaking Bad* (Regie: *Vince Gilligan*, seit 2007) verwiesen, welche mitunter die Meth-Produktion und -Szene beleuchtet.

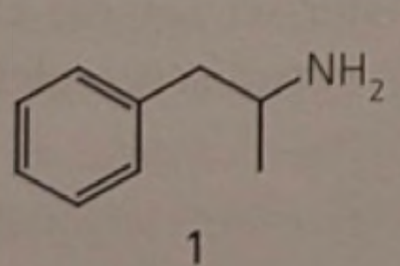
3.1.1.2. Weitere *N*-Alkylamphetamine

Bei den ersten Untersuchungen des Amphetamins (**1**) zu Beginn der 1930er Jahre waren zunächst die gelegentlich beobachteten „seltsamen" [31] und von manchen Menschen sehr geschätzten Nebenwirkungen auf das Wohlbefinden zumindest in den wissenschaftlichen Berichten umstritten. Die Gründe dafür liegen unter anderem darin, dass das Erwähnen der stimulierenden Eigenschaften in den ersten Publikationen absichtlich unterschlagen wurde

(siehe Kapitel 2.1.). Nachdem jedoch eindeutig belegt wurde, dass *„dieser eigentümliche Stoff einen Einfluss auf das Befinden, die Gutgelauntheit, die Arbeitsfähigkeit und den Schlaf normaler Menschen hat"* [31], wurde 1938 untersucht, wie sich eine *N*-Substitution auf dessen Wirkspektrum auswirkt [31]. Angetrieben wurden die Forscher durch die Beobachtung von *Gordon Alles* im Jahre 1933: Amphetamin (**1**) zeigte eine antagonistische Wirkung gegenüber Schlafmitteln [32] (daher der Begriff Weckamine: Amine, die zu wecken vermögen). Die Autoren wollten nun untersuchen, ob ein näherer Zusammenhang zwischen der antinarkotischen Wirkung und den bei Amphetamin klinisch beobachteten zentralen Wirkungen besteht [31]. In einer ersten Versuchsanordnung wurde die relative Weckwirkung der Verbindungen **1**-**5** an Mäusen getestet. Zunächst erhielten die Mäuse Dormin (Ethyl-allyl-barbitursäure) verabreicht (i.p.), und nach einer Stunde Schlaf injizierte man ihnen die zu testenden Substanzen **1**-**5**. Abhängig von der zum Wecken erforderlichen Dosis erhielt man die relative Wirkstärke im Vergleich zu Amphetamin (**1**) (Tabelle 1) [31].

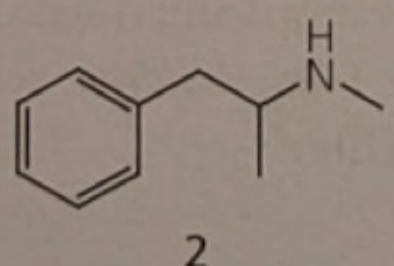
Danach wurden die Wirkungen am Menschen beobachtet. Hier wird auszugsweise die damalige Versuchsanordnung geschildert. Es wurde eine „Kostschule" ins Leben gerufen, bestehend aus 100 jungen männlichen Erwerbslosen, die sich *„liebenswürdigst"* zur Verfügung gestellt hatten [31]. Nach einer Ausgleichsphase (Konditionierung von Nahrung, Schlaf etc.) von vier Monaten wurden während zwei Monaten in unregelmäßigen Abständen (alle vier bis acht Tage) entweder Tabletten mit einer zu testenden Substanz (**1**-**5**) oder ein Placebo verabreicht, wobei während den ganzen sechs Monaten detaillierte Fragebögen abgegeben wurden. Eine Auswahl der beobachteten Symptome ist in der Tabelle 2 aufgeführt (Mehrfachnennung möglich). Dabei geben die Zahlen die Prozente der Versuchspersonen in jeder Gruppe an, die am Ende des Versuchstages die erwähnten Symptome angegeben haben (aufgrund einer getroffenen Auswahl der beobachteten Symptome ist die Summe nicht gleich hundert).

Aus der Tabelle 2 geht hervor, dass von der Gruppe mit Placebos nahezu die gleichen Angaben zu den Symptomen gemacht wurden, wie man sie von Personen an „tablettenfreien" Tagen erhielt. Durch den Vergleich mit den Angaben der Personen, denen eine Substanz verabreicht worden war, konnte die Wirksamkeit der getesteten Substanzen bestätigt werden. Die Reihenfolge der Wirkstärke stimmt mit derjenigen aus den Tierversuchen überein. Insbesondere Amphetamin (**1**) und Methamphetamin (**2**) vermochten nach der Interpretation der Autoren eine gesteigerte Arbeitslust und Arbeitsfähigkeit, appetithemmende Wirkung, eine heitere Grundstimmung, Wohlbefinden und eine schlafstörende Wirkung zu entfalten.



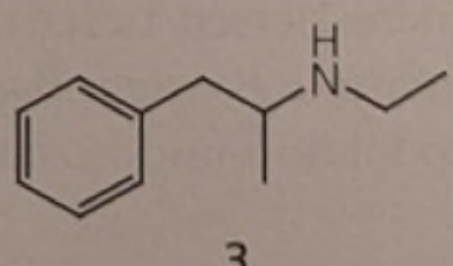
1

Amphetamin



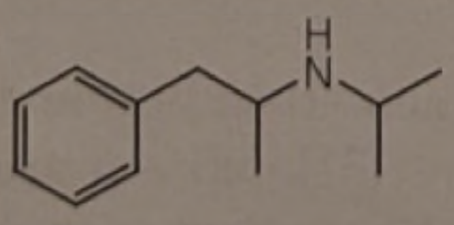
2

Methamphetamin



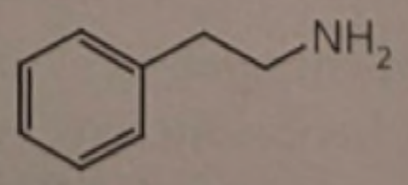
3

Ethylamphetamin



4

Isopropylamphetamin



5

Phenylethylamin

Tabelle 1. Relative Wirkstärke der Substanzen **1**-**5**, gemessen an der notwendigen Dosis, um damit mit Dormin narkotisierte Mäuse wecken zu können [31].

Verbindung	Relative Wirkstärke
Amphetamin (**1**)	1[a)]
Methamphetamin (**2**)	1 - 2
Ethylamphetamin (**3**)	0.5 - 1
Isopropylamphetamin (**4**)	0.125 - 0.25
Phenethylamin (**5**)	0

a) Amphetamin = 1.

Tabelle 2. Diverse beobachtete Symptome und deren Häufigkeit am Menschen unter Einfluss der Verbindungen **1**-**5**. Zahlen in Prozent, innerhalb einer Gruppe [31].

Gruppe bzw. Verbindung	Dosis, mg	Arbeitsmotivation: besser	schlechter	Unruhiger Schlaf	Schlechter Appetit	Tachykardie
-[a)]	0	17	9	6	5	0.4
Placebo	0	19	10	5	8	0
Amphetamin (**1**)	15	48	8	15	34	3
Methamphetamin (**2**)	15	40	8	15	28	1
Ethylamphetamin (**3**)	25	33	13	14	15	0
Isopropylamphetamin (**4**)	30	37	5	11	12	0
Phenethylamin (**5**)	60	14	12	9	5	2

a) Tablettenfreie Tage

Die beiden Verbindungen Ethylamphetamin (**3**) und Isopropylamphetamin (**4**) zeigten bei den verabreichten Dosen keine Organsymptome (Muskelspannung, Handtremor, Wärme-Kältegefühl, Schwitzen, Kopfschmerzen und Tachycardie) und die zentralen Effekte (Grundstimmung, Wohlbefinden) waren hier auch viel kleiner. Die Autoren vermuteten bei einer Dosissteigerung hin bis zum Erreichen einer Amphetaminähnlichen Wirkung, das Auftreten sehr unbehaglicher Nebenwirkungen. Bei einem weiteren Versuch, wo zehn Personen je 50mg Isopropylamphetamin (**4**) einnahmen, wurden z. T. sehr ausgeprägt kalter Schweiß, Erblassen, Herzklopfen, beschleunigter Puls und Kältegefühl festgestellt. Sämtliche Personen besaßen ausgeprägte Erfahrungen mit Amphetamin (**1**) in therapeutischen Dosen und erklärten, dass trotz der hohen Dosis von **4** dessen Wirkung nicht mit der Intensität von Amphetamin (**1**) verglichen werden könne. Abschließend kommentierten die Autoren, dass keine der untersuchten Verbindungen einen größeren therapeutischen Wert hat als Amphetamin (**1**).

Während bei vielen Forschungsgruppen der Blutdruck, die Körpertemperatur oder der Narkose-Antagonismus beim Untersuchen solcher Substanzen im Vordergrund standen, bedienten sich andere der Tatsache, dass Amphetamin die Lokomotion (Bewegungsaktivität)

anregt. Insbesondere bei Ratten und Mäusen lässt sich dieses Phänomen gut beobachten [33]. Dazu verwendete man typischerweise einen Käfig mit Lichtschranken, deren Unterbrechung aufgezeichnet wurde. Je mehr sich das Versuchstier im Käfig bewegt, desto mehr Unterbrechungen der Lichtstrahlen werden verzeichnet. Nach einem Nullabgleich (ohne Wirksubstanz, jedoch eine Verabreichung einer physiologischen NaCl-Lösung), bei welchem die Grundbewegungsaktivität gemessen wird, misst man dann die Lokomotion unter Einfluss der verabreichten Substanz. In der folgenden Abb. 4 ist eine solche Messung qualitativ dargestellt. Heutzutage stehen modernere Messtechniken als die Lichtschranken-Technik zur Verfügung (Videokamera und Auswertung mittels Computer).

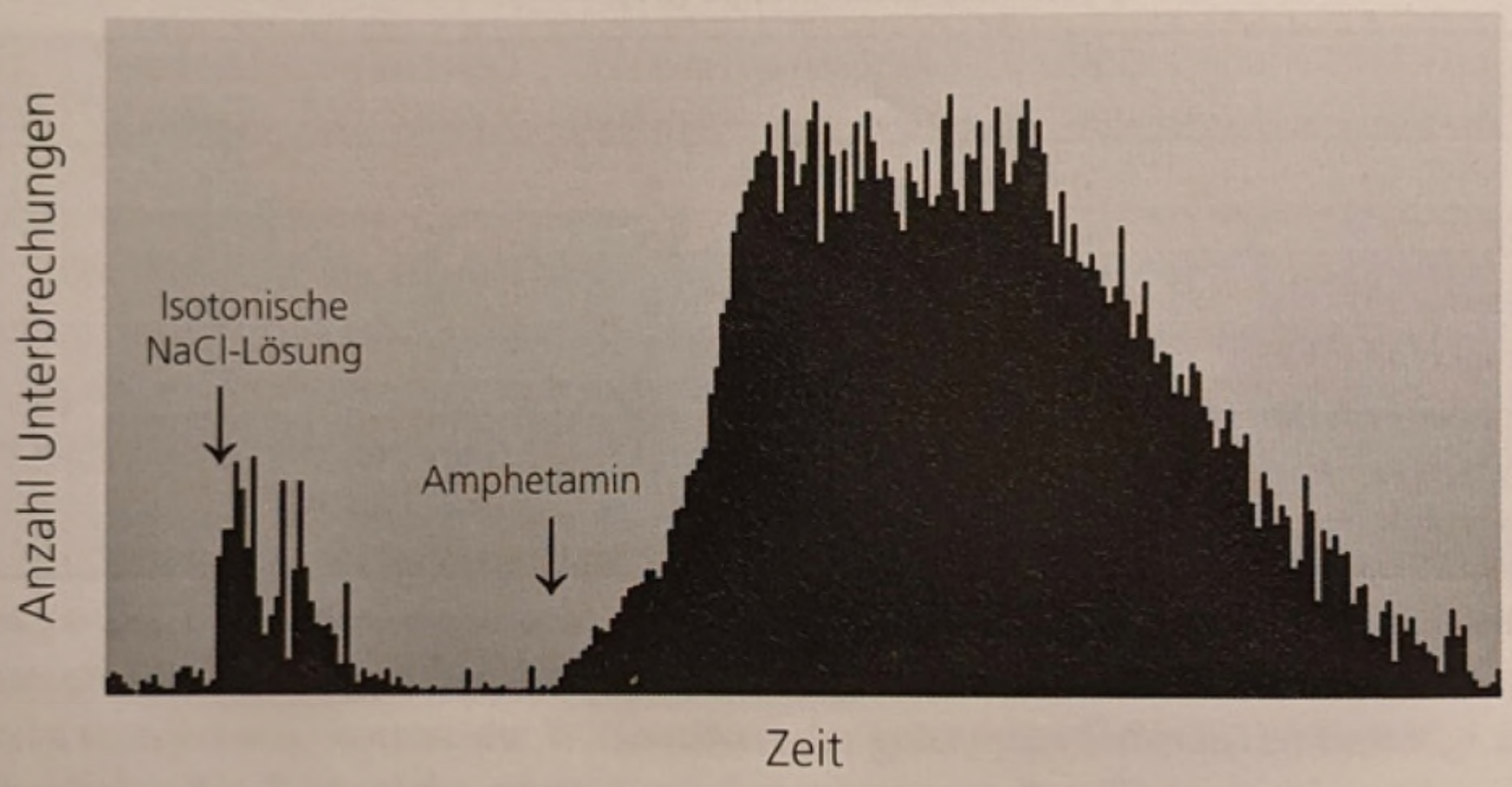
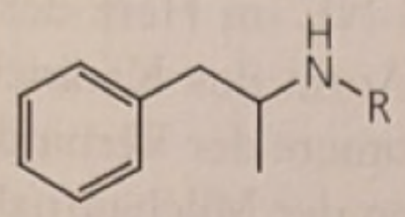


Abb. 4. Qualitative Darstellung der Bewegungszunahme von Versuchstieren, verursacht durch Amphetamin (i.v. Applikation). Im Vergleich dazu zeigt die i.v.-Verabreichung einer isotonischen NaCl-Lösung lediglich eine kurzzeitige, stressbedingte Bewegungszunahme.

Im Jahre 1962 untersuchten *van der Schoot* et al. eine Reihe von strukturell verwandten Amphetamin-Verbindungen auf die Beeinflussung der motorischen Aktivität in Mäusen gemäss der zuvor beschriebenen Methode [33]. In Tabelle 3 sind diverse *N*-substituierte Amphetaminderivate (**1**-**4** und **6**-**12**) und deren relative Wirkstärke zu Amphetamin aufgeführt. Die Verabreichung erfolgte i.p. Wie aus dieser Versuchsreihe hervorgeht, nimmt die Wirkungsstärke mit zunehmender Größe des Substituenten am Stickstoff kontinuierlich ab. Lediglich eine Methyl-Gruppe (Methamphetamin; **2**) verstärkt den Effekt. Diese Beobachtungen an der Zunahme der spontanen Bewegungsaktivität stimmen mit den Untersuchungen zur Weckwirkung in Mäusen und Symptomentfaltung im Menschen überein: Überschreitet der Substituent eine kritische Größe, so erfolgt eine Wirkungsabnahme der erwähnten Effekte.

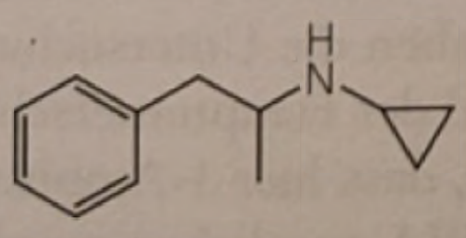
Tabelle 3. Relative Wirkstärke der Verbindungen **2**-**4** und **6**-**12** zu Amphetamin bezüglich der Steigerung der lokomotorischen Aktivität in Mäusen [33].



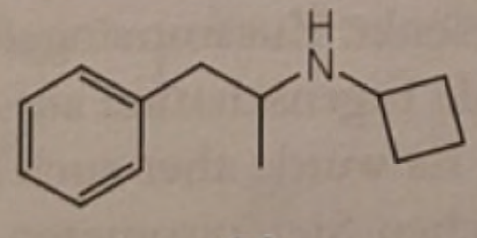
Verbindung	R	Relative Wirkstärke
Amphetamin (**1**)	H	1.00[a]
Methamphetamin (**2**)	Me	1.68
Ethylamphetamin (**3**)	Et	0.60
Propylamphetamin (**6**)	Pr	0.51
tert-Butylamphetamin (**7**)	tBu	nicht bestimmt
Butylamphetamin (**8**)	Bu	0.15
Hexylamphetamin (**9**	Hex	inaktiv
Benzylamphetamin (**10**)	Bn	0.08
(2-Phenethyl)amphetamin (**11**)	2-Phenethyl	0.06
Prenylamin (**12**)	3,3-Diphenylpropyl	inaktiv

a) Amphetamin = 1.

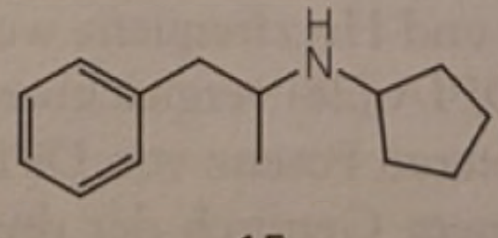
Die bald einmal festgestellte appetithemmende Wirkung von Amphetamin (**1**, siehe Tabelle 2) blieb natürlich nicht ungenutzt (die Anwendungen von Amphetamin sind ausführlich im Kapitel 2. besprochen). Amphetamin (**1**) zeigte zwar eine sehr starke anorektische Wirkung, jedoch konnte langfristig niemand erfolgreich damit abnehmen, dies zumindest nicht ohne die starken Nebenwirkungen (siehe auch Exkurs Anorektika). Die zahlreichen Nebenwirkungen trieben die Forscher zur Suche nach neuen, selektiveren Wirkstoffen. Um eine Wirksubstanz gegen Fettleibigkeit zu finden, die durch Unterdrückung des Appetits funktioniert, wurden beispielsweise 1963 folgende alicyclisch *N*-substituierte Amphetamin-Verbindungen **13**-**17** untersucht [34]. Dabei bediente man sich dem Vergleich der Nahrungsaufnahme von normalen und mit Substanz behandelten Ratten (Dosierungen von 0.011 sowie 0.044mmol/kg). Nur Cyclopropylamphetamin (**13**) erwies sich zumindest in diesem Experiment als wirksamer Appetithemmer. Cyclobutylamphetamin (**14**) zeigte bereits eine weitaus schwächere Wirkung, und die übrigen Verbindungen **15**-**17** waren in diesem Test inaktiv.



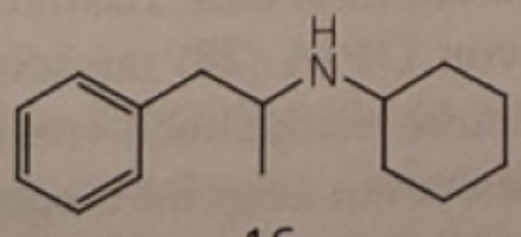
13



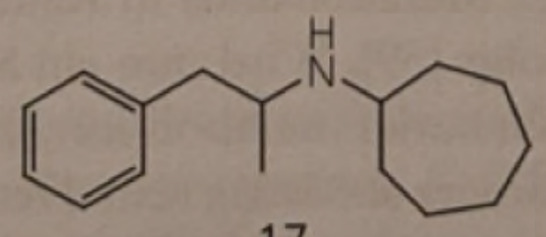
14



15



16



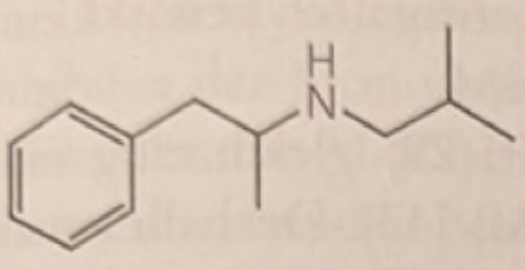
17

Nachdem es etliche Hinweise gab, dass bei zunehmender Größe des *N*-Alkylrestes (d. h. größer als Ethyl) von Amphetamin die Aktivität generell abnimmt (ZNS-Effekte, lokomotorische Aktivität, Freisetzen von ^{3}H-NE im Herz der Maus, Inhibition der Akkumulation von NE im Rattenhirn und in der Aorta des Kaninchens etc., zusammengefasst in [35]), untersuchten *Woolverton* et al. die *d*-Isomere der Verbindungen **1**-**3**, **6** und **8** auf die Selbstverabreichung in Affen und das Hemmen der Milchaufnahme von Ratten, was ein Maß für die anorektischen Eigenschaften darstellen soll [35]. Des Weiteren wurde beobachtet, wie diese Substanzen das spontane Schlagen des isolierten Meerschweinchen-Vorhofs beeinflussen. Auch hier zeigte sich, dass Amphetamin (**1**), Methamphetamin (**2**) und Ethylamphetamin (**3**) vergleichbare Wirkungsstärken aufweisen. Überschritt der *N*-Substituent die Größe einer Ethyl-Gruppe, so nahmen die untersuchten Effekte generell deutlich ab.

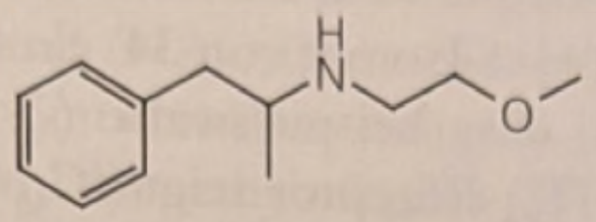
Die Verbindungen **18**-**24** wurden nebst anderen Substanzen als neue psychostimulierende Agenzien patentiert [36]. Sie weisen ein anderes Spektrum von Effekten auf und können laut Patentinhaber in der Therapie für verstärkte psychische Aktivität (Lernen und Erinnern) und zum Behandeln von Depressionen sowie Lern- und Erinnerungsdefiziten (z.B. Alzheimer-Krankheit) eingesetzt werden. Da sie vermutlich nicht als Releaser, sondern lediglich als Wiederaufnahmehemmer fungieren, sollen sie nach Angaben der Patentinhaber frei von den suchterzeugenden Nebeneffekten sein (dass dieses Konzept jedoch nicht immer funktioniert, wird im Exkurs zu den Monoamin-Transportern dargelegt).

Auch die Verbindungen **25**-**26** wurden zusammen mit anderen (Phenyl- und/oder β-hydroxysubstituierten) Verbindungen patentiert und auf die Appetithemmung untersucht [37]. Erwähnt wurde eine teilweise milde stimulierende Wirkung. Das Adamantyl-Derivat **27** (*N*-(1-Adamantanylmethyl)-2-phenylisopropylamin) wurde von *Kudryashova* et al. auf seine pharmakologische Aktivität getestet (u. a. Toxizität und spontane motorische Aktivität). Erstaunlicherweise zeigte **27** keine stimulierende, sondern sogar eine ZNS-dämpfende Wirkung.

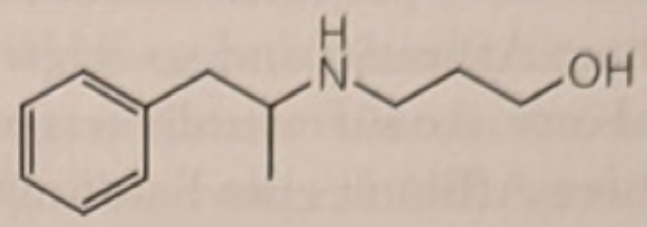
Biamphetamin (Di(β-phenylisopropyl)amin; DPIA; **28**) wurde als Verunreinigung in illegalen Amphetaminproben gefunden [38, 39], teils sogar in beträchtlichen Mengen (bis zu 38%(!), zusammengefasst in [40]). Die pharmakologischen und toxikologischen Effekte wurden demnach eingehender untersucht [40]. In Mäusen und Ratten vermochte es die Motilität und das stereotype Verhalten zu erhöhen. Amphetamin war in diesen Tests neun- respektive zwölfmal so potent. Wie auch Amphetamin konnte **28** die Nahrungsaufnahme von Versuchstieren hemmen. Die Toxizität war mit Amphetamin vergleichbar. Interessanterweise waren die Effekte auf das kardiovaskuläre System (in anästhesierten Ratten und an dem isolierten Atrium) gegenläufig zu denen von Amphetamin: Blutdruck, Kontraktionsstärke und Herzfrequenz wurden gesenkt. Zusammengefasst ergaben die Untersuchungen, dass DPIA (**28**) vergleichbare zentrale Eigenschaften aufweist und der Hauptunterschied in der tieferen Potenz von DPIA liegt. Es wurde aber auch erwähnt, dass hier *S*-Amphetamin mit einem Gemisch der drei möglichen Stereoisomeren von DPIA verglichen wurde. Es ist wahrscheinlich, dass die drei Stereoisomere verschieden aktiv sind. Denn eine primäre Untersuchung des Metabolismus in Ratten lässt vermuten, dass eine Biotransformation zu Amphetamin erfolgt [39]. Wird nun ein Stereoisomer von DPIA (**28**) tatsächlich in großem Ausmaß zu Amphetamin metabolisiert, wird die Wirkstärke maßgeblich von der Konfiguration des Stereoisomers abhängig sein. Denn (-)-*R*-Amphetamin zeigt im Gegensatz zu (+)-*S*-Amphetamin nahezu keine ZNS-Wirkung (siehe Kapitel 2.3.4).



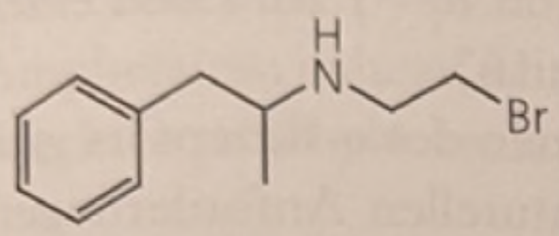
18



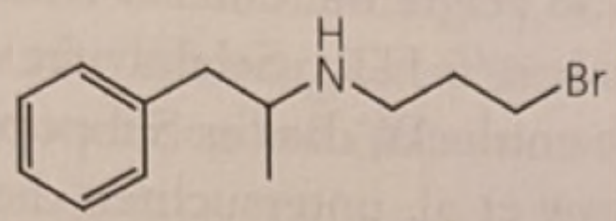
19



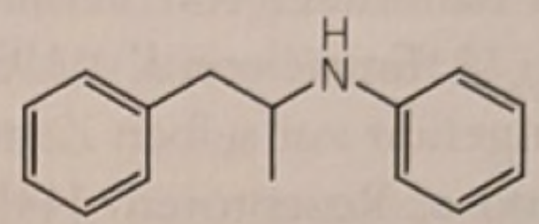
20



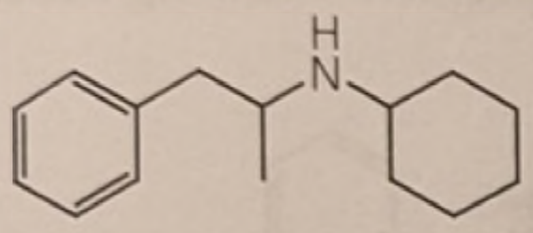
21



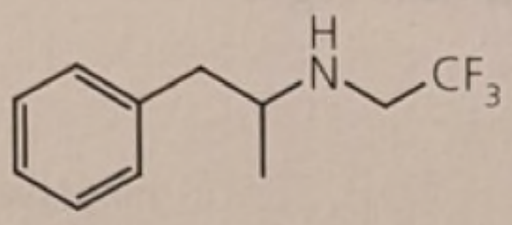
22



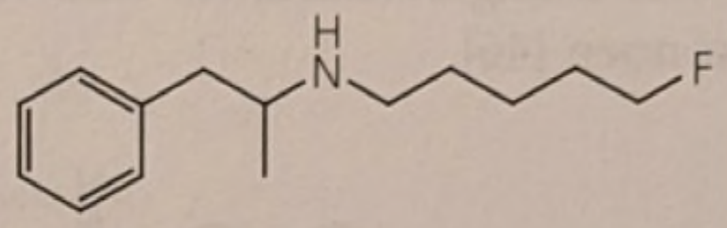
23



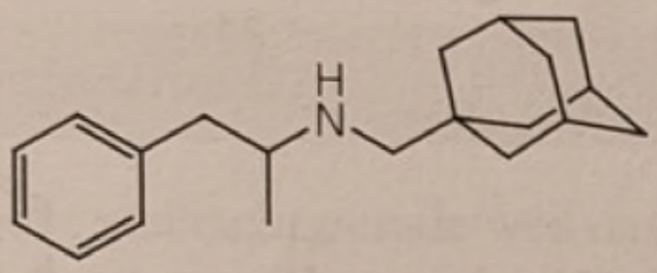
24



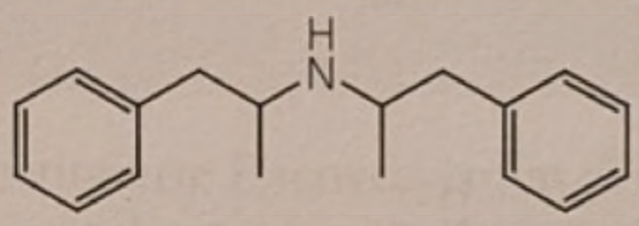
25



26



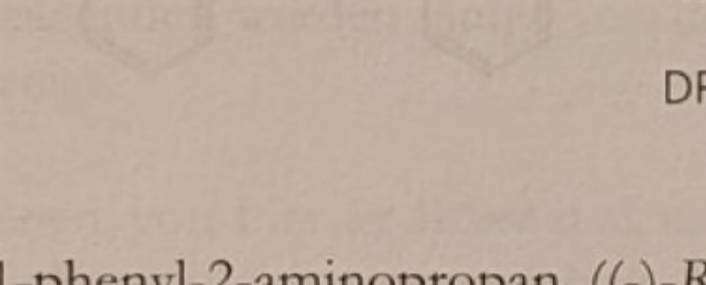
27



28

DPIA

(-)-*R*-*N*-(3-Phenylpropyl)-1-phenyl-2-aminopropan ((-)-*R*-PPAP; **29**) wurde 1990 von *Glennon* et al. als selektiver und potenter σ-Ligand identifiziert (IC_{50} (σ) = 24nM; IC_{50} (NMDA Rezeptor PCP-Bindungsstelle) > 75000nM; IC_{50} (D_1 und D_2) > 5000nM) [41]. Hervorzuheben ist, dass die meisten σ-Liganden jeweils gleichzeitig eine Affinität zur PCP-Bindungsstelle aufweisen, (-)-*R*-PPAP als Phenethylamin-Typ zeigt jedoch keine Affinität zu PCP-Rezeptoren. Obwohl die Struktur dem Amphetamin verwandt ist, vermochte (-)-*R*-PPAP in Ratten, die fähig waren, (+)-*S*-Amphetamin zu diskriminieren, weder einen Amphetamin-Stimulus zu erzeugen, noch konnte es einen solchen antagonisieren.



29

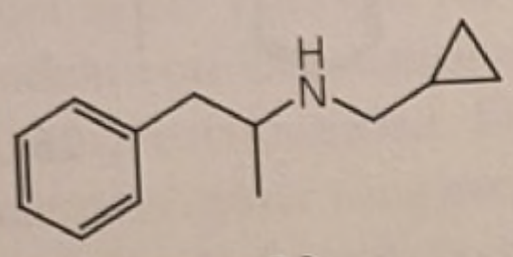
(-)-*R*-PPAP

Sobald **29** als σ-Ligand entdeckt war, wurden weitere *N*-monoalkylierte Amphetamine als σ-Pharmakophor untersucht. Dabei wurden die Bindungskonstanten K_i (Meerschweinchen, [^{3}H]DTG) von den Verbindungen **1**-**3**, **6**, und **10**-**11** sowie **30**-**36** bestimmt (enantiomerenrei-

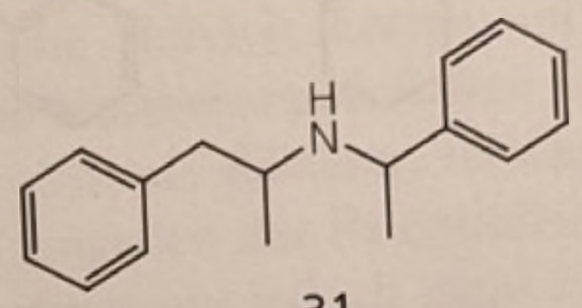
ne Formen) [42]. Die zunehmende Größe bzw. Kettenlänge des Substituenten bewirkt eine höhere Affinität, und so zeigte das (+)-*S*-Isomer von **34** ein K_i= 6.3nM.

Kurz darauf wurde festgestellt, dass beispielsweise (-)-*R*-PPAP (**29**) gleichzeitig eine höhere Affinität zum Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptor zeigt (IC_{50}= 115nM) [43]. Deshalb wurde eine Reihe von Verbindungen hergestellt, mit dem Ziel, eine σ/5-HT_{1A}-Selektivität zu finden. So wurden nebst diversen schon erwähnten Verbindungen auch **37**-**38** gemessen [43]. Das (-)-*R*-Enantiomer von Verbindung **38** zeigte mit einer σ-Affinität von K_i= 1.2nM und einer 5-HT_{1A}-Affinität von K_i= 195nM eine σ/5-HT_{1A}-Selektivität von 1 : 163.

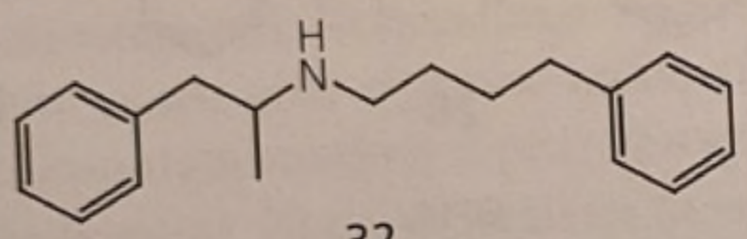
Ungefähr zur selben Zeit wurde entdeckt, dass es Subpopulationen des σ-Rezeptors gibt (σ_1- und σ_2-Rezeptoren) [44]. *Glennon* et al. untersuchten die strukturellen Anforderungen innerhalb der Phenylalkylamin-Gruppe und entwarfen schließlich ein Bindungsmodell für den σ_1-Rezeptor (Review und SAR) [45]. Über σ-Rezeptor-Liganden und deren Wirkung ist noch wenig bekannt. Es wird vermutet, dass Agonisten eine antidepressive Wirkung haben können [46].



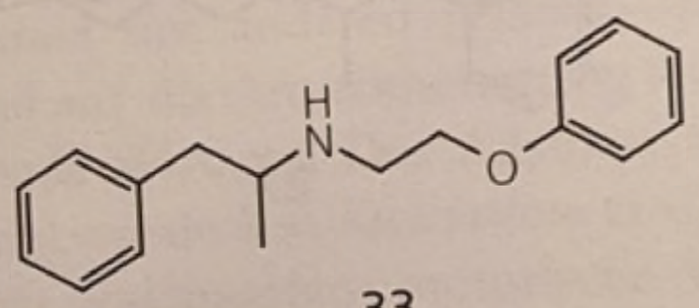
30



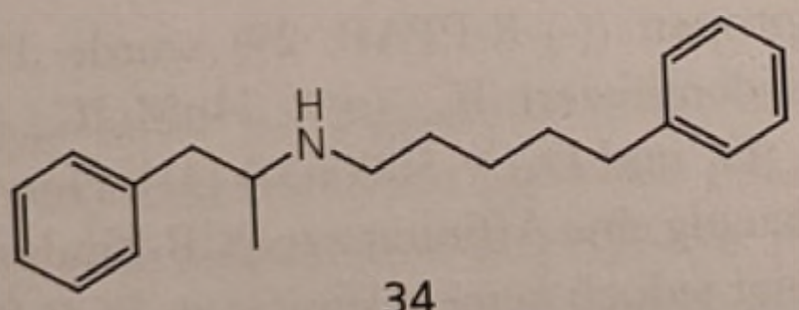
31



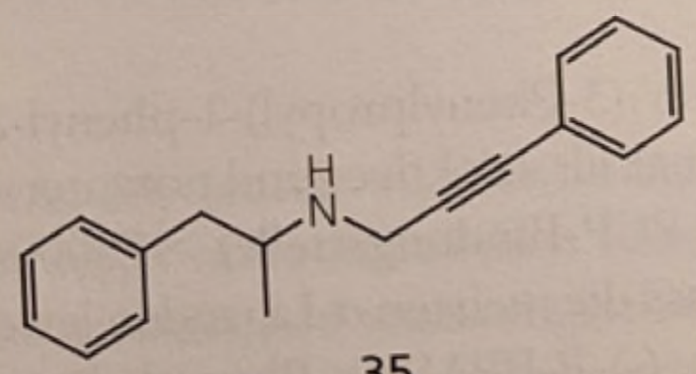
32



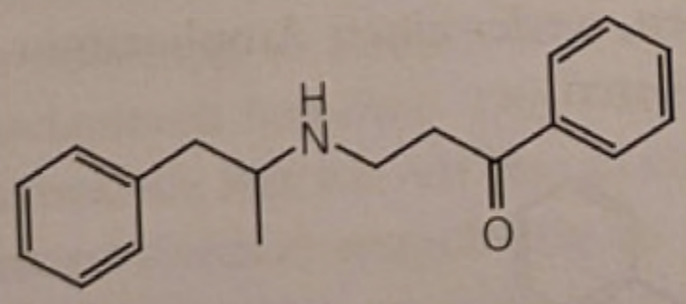
33



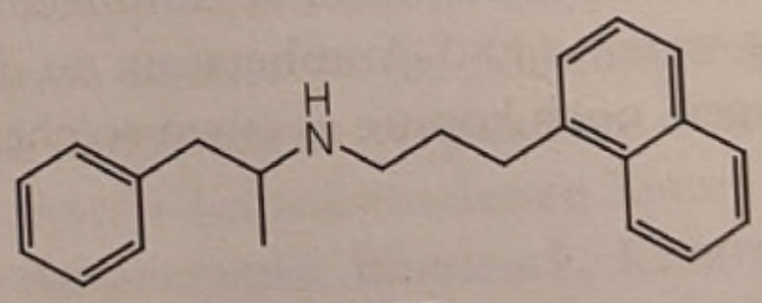
34



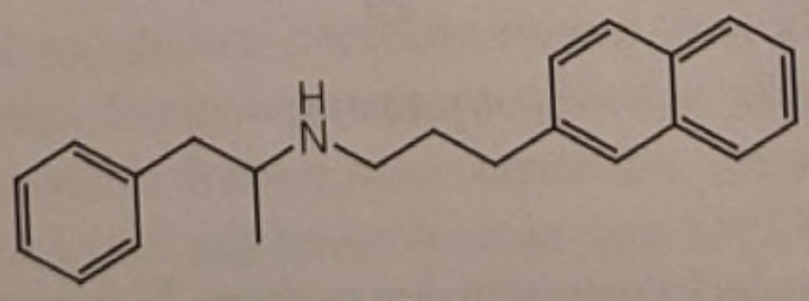
35



36

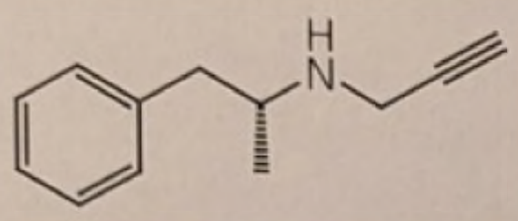


37



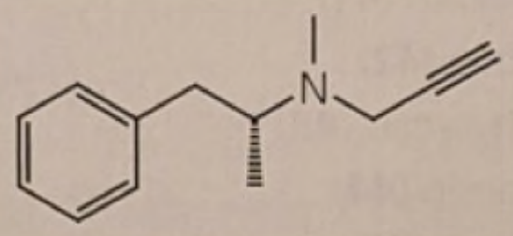
38

Desmethylselegilin (**39**) ist ein Metabolit von Selegilin® (**40**) und ebenfalls ein irreversibler Inhibitor der Monoaminoxidase B (MAO-B) im Menschen [47]. Es gibt Hinweise, dass die Inhibition von MAO-B bei der Einnahme von Selegilin (**40**) aufgrund des im Menschen sehr rasch entstehenden Metaboliten Desmethylselegilin (**39**) erfolgt [48]. Selegilin (**40**) wird zur Behandlung von Parkinson verwendet (zum weiteren Metabolismus und zur medizinischen Anwendung von Selegilin siehe Kapitel 3.2. und Exkurs Aminoxidasen). Desmethylselegilin wird weiter zu (-)-*R*-Amphetamin metabolisiert [49], das jedoch im Gegensatz zu (+)-*S*-Amphetamin nahezu keine klinische Wirksamkeit zeigt. Somit ist eine stimulierende Wirkung durch Desmethylselegilin (**39**) oder Selegilin® (**40**)auszuschließen.



39

Desmethylselegilin



40

Selegilin

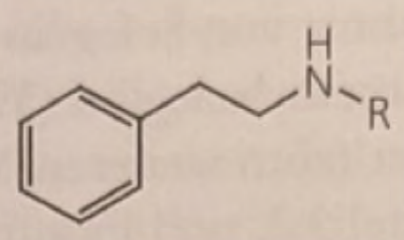
3.1.2. Phenethylamine

Obwohl oder vielleicht gerade weil das unsubstituierte Phenethylamin (**5**) sehr wenig ausgeprägte Wirkungen entfaltet (siehe Kapitel 1.), wurden einige Diversifikationen an dessen Molekülstruktur getätigt. Im Folgenden werden einige von den untersuchten *N*-monoalkylierten Phenethylaminen aufgezeigt.

Nebst den zuvor beschriebenen, von *Van der Schoot* et al. untersuchten *N*-monoalkylierten Amphetaminderivaten zeigte die Forschungsgruppe auch die Struktur-Wirkungsbeziehungen einer Reihe *N*-monoalkylierter Phenethylamine [33]. Es wurde die Zunahme der Bewegungsaktivität getestet (Mäuse, i.p. Verabreichung). Wie Tabelle 4 zeigt, bewirken die Verbindungen **5** und **41**-**47** verglichen mit Amphetamin keine erhöhte Lokomotion. Eine Erklärung hierfür dürfte folgender Sachverhalt liefern: Während sich Verbindungen mit Amphetaminstruktur (also Phenethylamin mit einer zusätzlichen α-Methylgruppe) ziemlich resistent gegenüber dem Enzym Monoaminoxidase (MAO) verhalten, werden einfache Phenethylamine sehr leicht von diesem Enzym oxidiert und somit inaktiviert (siehe Exkurs Aminoxidasen). Die Resultate spiegelten dies wider, und es kam die Idee auf, dass dieser Bio-Inaktivierung mit Hilfe der Inhibition dieses Enzyms entgegengewirkt werden könnte. Dazu wurde Mäusen zunächst der MAO-Inhibitor Iproniazid verabreicht (erste Portion 20h, zweite Portion 2h vor Verabreichung der Testsubstanzen). Das Verabreichen der beiden getesteten Substanzen Phenethylamin (**5**) und *N*-Methylphenethylamin (**41**) bewirkte dann eine stark ausgeprägte Zunahme der lokomotorischen Aktivität. Dieses Resultat unterstützt die These einer Bio-Inaktivierung von einfachen Phenethylaminverbindungen.

Verbindungen **42**-**44** wurden bereits Jahre zuvor, 1943 auf wenige pharmakologische Eigenschaften untersucht [50]. Im Hund vermochten **42** und **43** im Vergleich zu Amphetamin eine sehr schwache Blutdruckerhöhung zu erzeugen, und ihre Toxizität war vier- bis fünfmal tiefer als diejenige von Amphetamin (Kaninchen, i.v.). Substanz **44** zeigte keine Beeinflussung des Blutdrucks und eine zwei- bis dreimal geringere Toxizität als Amphetamin.

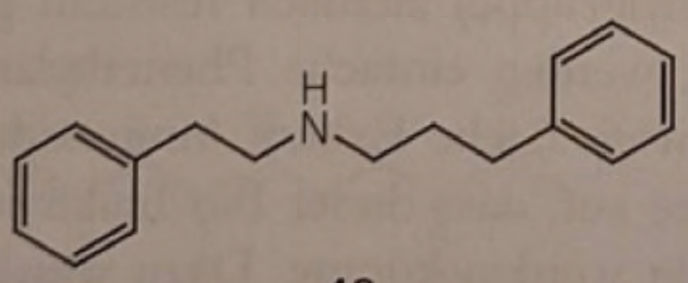
Tabelle 4. Relative Wirkstärke der Verbindungen Phenethylamin (**5**) und **41-47** zu Amphetamin (**1**) bezüglich der Steigerung der lokomotorischen Aktivität in Mäusen [33].



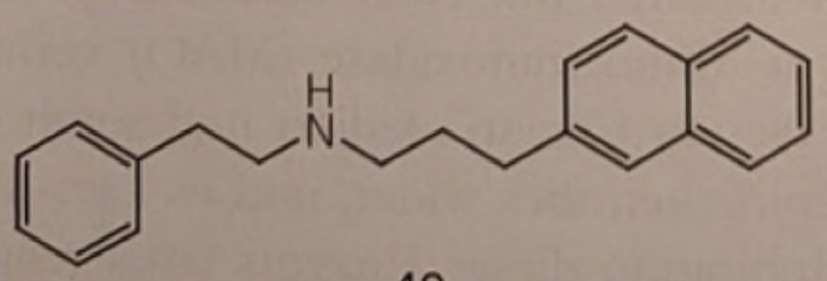
Verbindung	R	Relative Wirkstärke[a)]
Phenethylamin (**5**)	H	inaktiv
N-Methylphenethylamin (**41**)	Me	inaktiv
N-Ethylphenethylamin (**42**)	Et	inaktiv
N-Isopropylphenethylamin (**43**)	iPr	0.04
N-Propylphenethylamin (**44**)	Pr	0.03
N-Hexylphenethylamin (**45**)	Hex	inaktiv
N-Benzylphenethylamin (**46**)	Bn	0.03
N-(Phenethyl)phenethylamin (**47**)	PhEt	0.03

a) Amphetamin = 1.

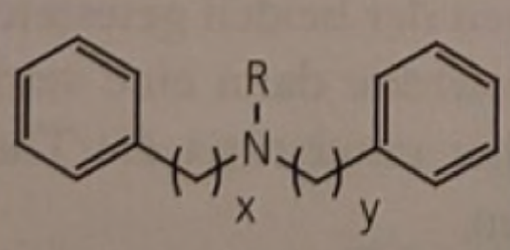
Die beiden Verbindungen **48** und **49** wurden, nebst einer weiteren Reihe von Amphetamin-Derivaten (siehe z. B. Substanz **29**), von *Glennon* et al. 1991 als potenzielle σ-Liganden untersucht [43]. Da σ-Liganden des Phenylalkylamin-Typs **50** ebenfalls eine hohe Affinität an 5-HT_{1A}-Rezeptoren zeigen, wurde versucht, die Selektivität durch strukturelle Modifikation zu Gunsten der σ-Affinität zu erhöhen, was teils auch gelang. Die Verbindungen **48-49** zeigten allerdings keine höhere Selektivität (IC_{50} σ/5-HT_{1A}= 20nM/76nM und 4.6nM/35nM, respektive) [43]. 1994 wurde von *Glennon* et al. ein Modell für den σ-Rezeptor und die strukturellen Anforderungen für eine hohe Bindungsaffinität aufgestellt [45]. Dabei wurden Verbindungen mit der generellen Struktur von **50** erwähnt, und die Verbindung **51** erwies sich als sogenannter superpotenter σ-Ligand (K_i = 0.17nM, σ-Gesamtbindungsaffinität).



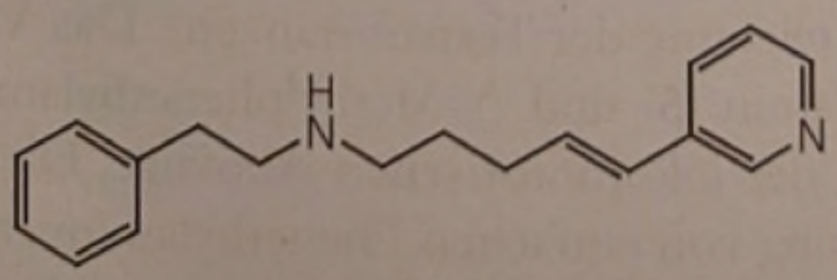
48



49



50

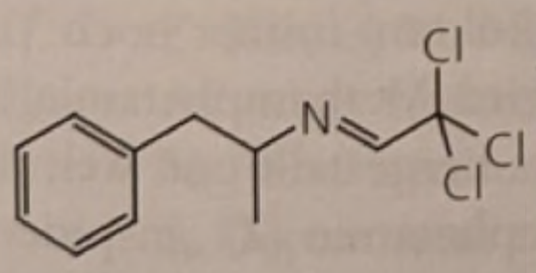


51

3.1.3. Auswahl einiger kommerziell erfolgreicher Substanzen

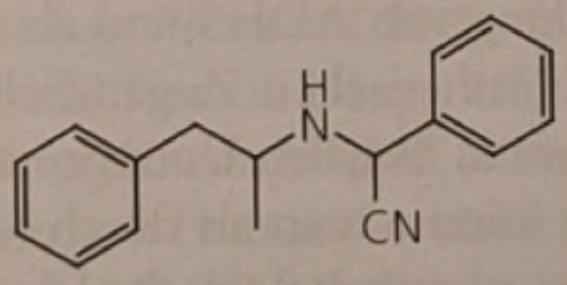
Diese folgende Zusammenstellung soll zeigen, dass einige *N*-monoalkylierte Amphetaminderivate es geschafft haben, sich als Therapeutikum auf dem Markt zu etablieren. Die (teils ehemaligen) Indikationen sind in Klammern gesetzt. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, und es wurde nicht berücksichtigt, ob die eine oder andere Substanz wieder vom Markt zurückgezogen wurde.

- Amfecloral (**52**) – Acutran®. (Appetithemmer)
- Amphetaminil (**53**) – AN 1®; Aponeuron®. (Psychostimulans)
- Clobenzorex (**54**) – Dinintel®. (Appetithemmer)
- Dextrofemin (**55**) – Dysmalgine®. Das (+)-Enantiomer wird als Dextrofemin bezeichnet, das (±)-Enantiomer als Racefemin. Beide sind als Dysmalgine® registriert. (Spasmolytikum)
- Ethylamphetamin (**3**) – Apétinil-Dépo®. (Appetithemmer)
- Fenalcomin (**56**) – Cordoxène®. (koronares Therapeutikum, Herzstimulator)
- Fenethyllin (**57**) – Captagon®; Fitton®. (Psychostimulans)
- Fenproporex (**58**) – Antiobes®; Desobesi®; Dicel®; Fenisec®; Fenorex®; Gacilin®; Lineal®; Lipenan®; Lipolin®; Perphoxene®; Suralgon®; Tecisec®. (Appetithemmer)
- Mefenorex (**59**) – Anexate®; Doracil®; Pondinil®; Pondinol®; Rondimen®. (Appetithemmer)
- Methamphetamin (**2**) – Desoxyn®; Desyphed®; Dexoval®; Doxyfed®; Drinalfa®; Efroxine®; Madrine®; Metamsustac®; Methampex®; Methedrinal®; Methedrine®; Neodrine®; Norodin®; Obedrin-LA®; Pervitin®; Phedrisox®; Philopon®; Syndrox®; Tonédron®. (Antidepressivum, Antihypotensivum, Appetithemmer, Behandlung von ADHS)
- Prenylamin (**60**) – Angiovigor®; Angorsan®; Carditin-Same®; Clémodril®; Crepasin®; Daxauten®; Epocol®; Eucardion®; Herzcon®; Incorna®; Irrorin®; Lactamine®; NP 30®; Onlemin®; Prectolact®; Reocorin®; Roinin®; Segontin®; Synadrin®; Wasangor®. (Koronarer Vasodilator)



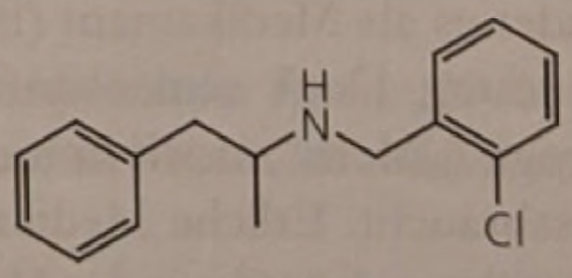
52

Amfecloral



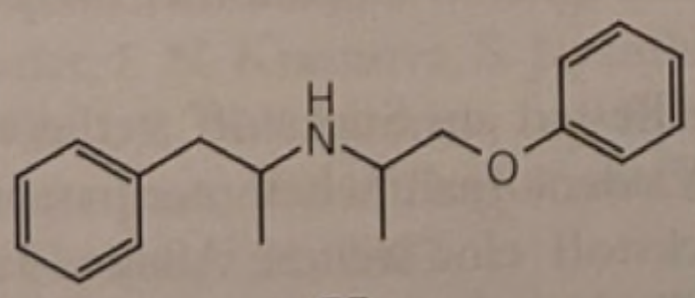
53

Amphetaminil



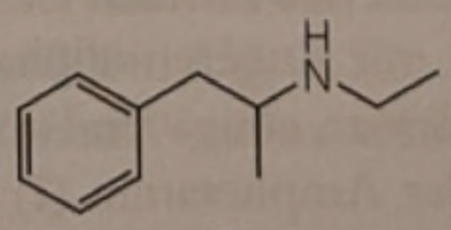
54

Clobenzorex



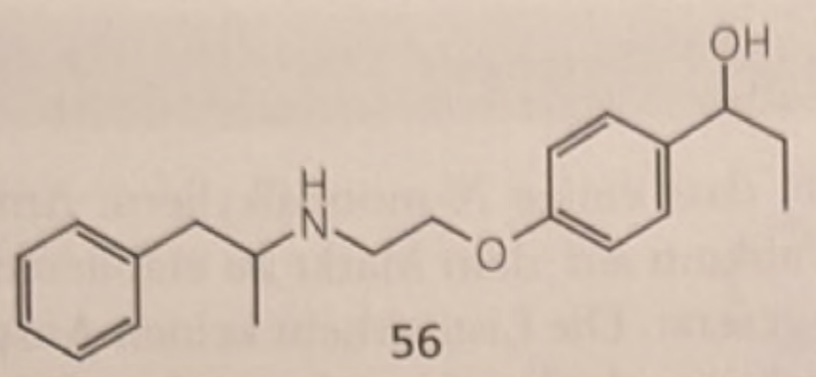
55

Dextrofemin



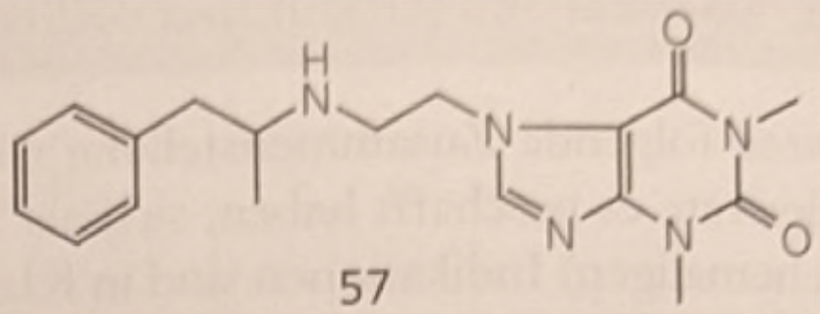
3

Ethylamphetamin



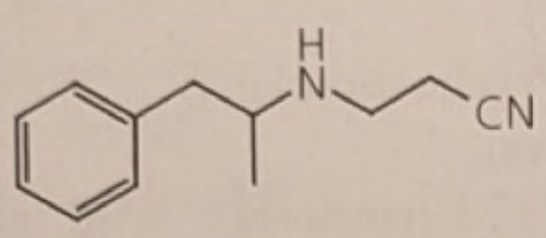
56

Fenalcomin



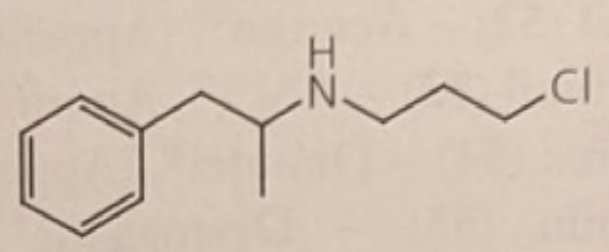
57

Fenethyllin



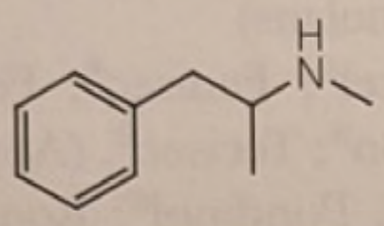
58

Fenproporex



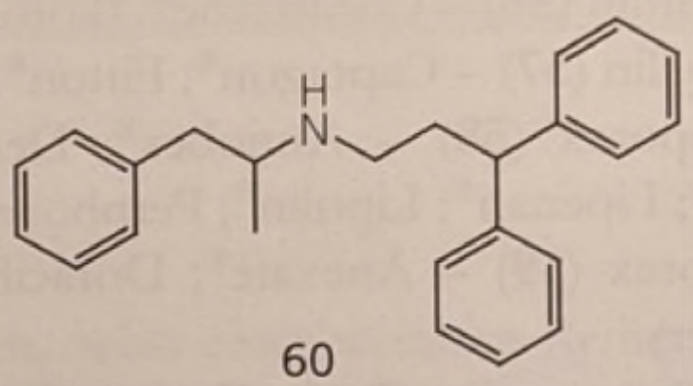
59

Mefenorex



2

Methamphetamin



60

Prenylamin

Zusammenfassung

Die prominenteste Verbindung dieses Kapitels ist zweifelsohne das Methamphetamin (**2**) mit seiner langen und bewegten Vergangenheit als Stimulans und Anorektikum. Obwohl es wegen seines beträchtlichen Abhängigkeitspotenzials strengen Restriktionen unterliegt, findet es als Medikament (Behandlung von ADHS und als Anorektikum) immer noch Verwendung. Dank seiner einfachen synthetischen Zugänglichkeit wird Methamphetamin als Droge („Meth") noch immer massiv in illegalen Untergrundlabors hergestellt und weltweit missbraucht. Etliche Medikamente könnte man als durch Methamphetamin (**2**) „inspiriert" betrachten – stets mit der Hoffnung, pharmakologische Eigenschaften zu optimieren. Methamphetamin (**2**) selber hat keine nennenswerten Affinitäten an den Monoamin-Rezeptoren. Seine zentralen Wirkungen als Releaser von Monoaminen (primär NE und DA) werden vor allem dem *S*-Enantiomer zugeschrieben, während das *R*-Enantiomer hauptsächlich für die peripheren Effekte verantwortlich ist.

Verbindungen mit längeren aliphatischen Resten am Stickstoff verlieren ihre Wirkung als Monoamin-Releaser, einige sind aber als Wiederaufnahmehemmer patentiert. Trägt Phenethylamin (**5**) oder Amphetamin (**1**) am Stickstoff eine weitere Alklaryl-Einheit, so steigt die Affinität zum σ-Rezeptor. Beide Effekte (Wiederaufnahme-Hemmung von Monoaminen und Sigma-Agonismus) könnten bei der Behandlung von Depressionen hilfreich sein. Phenethylamine werden im Gegensatz zu ihren α-alkylierten Derivaten im Körper sehr schnell

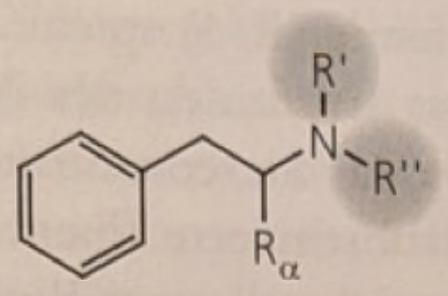
durch die MAO abgebaut. Das erklärt auch, dass sich auf dem Markt als Arzneimittel nahezu ausschließlich α-alkyl-stabilisierte Verbindungen befinden.

Literatur

[1] B. K. Logan. *Forensic Sci. Rev.* **2002**, *14*, 134.
[2] E. Schmidt. *Arch. Pharm.* **1914**, *252*, 89.
[3] A. Ogata. *J. Pharm. Soc. Japan* **1919**, 751.
[4] A. Ogata. *Chem. Abstr.* **1920**, *14*, 745.
[5] N. Nagai. *Yakugaku Zasshi* **1893**, *13*, 901.
[6] W. Dobke, F. Keil. Amines. GB509661, 1939.
[7] Temmler-Werke. Amines. FR844227, 1939.
[8] W. Dobke, F. Keil. Verfahren zur Herstellung von Aminen. DE767186, 1952.
[9] F. Keil, W. Dobke. Verfahren zur Herstellung von Aminoverbindungen. DE767193, 1952.
[10] U. Meyer. *Pharmazie* **2005**, *60*, 468.
[11] F. Hauschild. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1939**, *191*, 465.
[12] F. Hauschild. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1940**, *195*, 647.
[13] S. Grönig. Persönliche Mitteilung. 2008.
[14] W. Pieper. *Nazis on Speed, Drogen im 3. Reich.* Piepers Medienexperimente: Lörrach, D, 2002.
[15] D. Doyle. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* **2005**, *35*, 75.
[16] M. D. Anglin, C. Burke, B. Perrochet, Ewa Stamper, S. Dawud-Noursi. *J. Psychoactive Drugs* **2000**, *32*, 137.
[17] Ovation Pharmaceuticals. Medical Guide for Desoxyn. In Deerfield, IL, 2007.
[18] D. Trachsel, *Psychedelische Chemie*. 4. Ed.; Nachtschatten Verlag: Solothurn, CH, 2011.
[19] E. A. Reese, J. R. Bunzow, S. Arttamangkul, M.S. Sonders, D. K. Grandy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*, 178.
[20] Z. Xie, G. M. Miller. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *330*, 316.
[21] Z. Xie, G. M. Miller. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 1095.
[22] Advisory Council on the Misuse of Drugs, UK. *Methylamphetamine Review*; 2005; 1.
[23] National Institute of Drug Abuse (NIDA). *Methamphetamine, Abuse and Addiction*; U. S. Department of Health and Human Services: 2006.
[24] A. M. Barr, W. J. Panenka, G. W. MacEwan, A. E. Thornton, D. J. Lang, W. G. Horner, T. Lecomte. *J. Psych. Neurosci.* **2006**, *31*, 301.
[25] M. S. Quinton, B. K. Yamamoto. *AAPS J.* **2006**, *8*, 337.
[26] M. Z. Wrona, Z. Yang, F. Zhang, G. Dryhurst. *NIDA* **1997**, *173*, 146.
[27] J. L. Cadet, I. N. Krasnova, S. Jayanthi, J. Lyles. *Neurotox. Res.* **2007**, *11*, 183.
[28] K. M. Chin, R. N. Channick, L. J. Rubin. *Chest* **2006**, *130*, 1657.
[29] T. Pietschmann. *World Drug Report 2007*; United Nations Office on Drugs and Crime: Geneva, CH, 2007.
[30] http://www.unodc.org/
[31] E. Jacobsen, A. Wollstein, J. T. Christensen. *Klin. Wschr.* **1938**, *17*, 1580.
[32] G. A. Alles. *J. Pharmacol.* **1933**, *47*, 339.

[33] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[34] M. Freifelder. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 813.
[35] W. L. Woolverton, G. Shybut, C. E. Johanson. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1980**, *13*, 869.
[36] J. Knoll, A. Simay. New psychostimulant Agent. WO8802254, 1988.
[37] K. H. Klingler, S. Habersang. Fluoralkylierte Phenylethylamin-Derivate. DE2143204, 1973.
[38] J. N. Lomonte, W. T. Lowry, I. C. Stone. *J. Forensic. Sci.* **1976**, *21*, 575.
[39] V. Ottaviano, C. Furnari, F. Rosati. *Annali dell'Instituto Superiore di Sanita* **2002**, *38*, 331.
[40] H. Ketema, W. M. Davis, L. A. Walker, R. F. Borne. *Gen. Pharmac.* **1990**, *21*, 783.
[41] R. A. Glennon, G. Battaglia, J. D. Smith. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1990**, *37*, 557.
[42] R. A. Glennon, J. D. Smith, A. M. Ismaiel, M. El-Ashmawy, G. Battaglia, J. B. Fischer. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1094.
[43] R. A. Glennon, M. B. El-Ashmawy, A. M. Ismaiel, J. B. Fischer. *Med. Chem. Res.* **1991**, *1*, 109.
[44] S. B. Hellewell, W. D. Bowen. *Brain Res.* **1990**, *527*, 244.
[45] R. A. Glennon, S. Y. Ablordeppey, A. M. Ismaiel, M. El-Ashmawy, J. B. Fischer, K. B. Howie. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1214.
[46] J. Wang, A. L. Mack, A. Coop, R. R. Matsumoto. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2007**, *17*, 708.
[47] E. H. Heinonen, M. I. Anttila, H. L. Karnani, L. M. Nyman, J. A. Vuorinen, K. A. Pyykko, R. A. Lammintausta. *J. Clin. Pharmacol.* **1997**, *37*, 602.
[48] C.Mytilineou, P. M. Radcliffe, C. W. Olanow. *J. Neurochem.* **1997**, *68*, 434.
[49] H. S. Shin. *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 657.
[50] M. R. Warren, D. G. Marsh, C. R. Thompson, R. S. Shelton, T. J. Becker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1943**, *79*, 187.
[51] N. Rasmussen. *On Speed - The many lives of amphetamine*. NY University Press: New York und London, 2008.
[52] Foto mit Genehmigung von Wolf-Reinhard Kemper, Seevetal, Deutschland.
[53] *Nursing Mirror*, Oktober 1941.
[54] Aus *JAMA* und *Am J. Psychiatry*, zu Beginn der 1950er Jahre.
[55] H. Inoue, Y. T. Iwata, K. Kuwayama. *J. Health Sci.* **2008**, *54*, 615.
[56] Archiv Jugendberatung Streetwork Zürich, CH. http://www.saferparty.ch, 2012.

3.2. N,N-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine

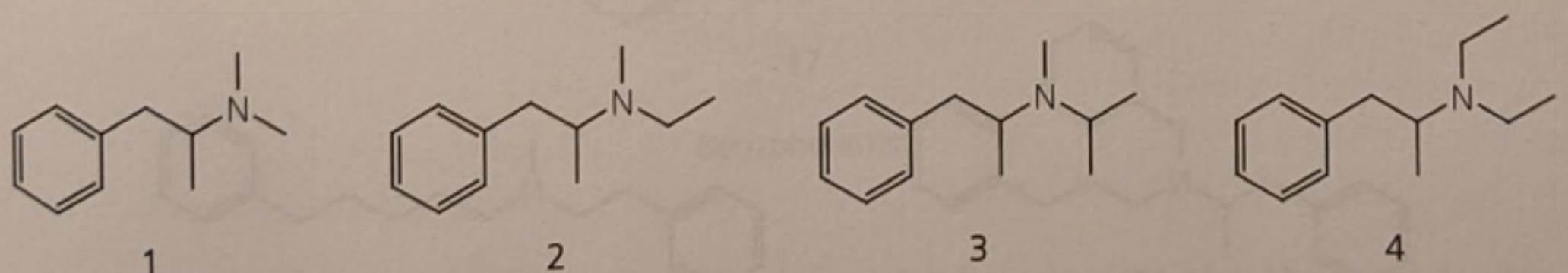


3.2.1. N,N-Dialkylsubstituierte Phenylisopropylamine (Amphetamine)

Die einfachste *N,N*-Dialkylamphetamin-Verbindung ist *N,N*-Dimethylamphetamin (*N,N*-DMA; **1**), das auch den Namen Dimephenopan und Metrotonin trägt. Es wurde bereits in den 1940er Jahren auf die Auswirkung auf den Blutdruck untersucht [1] und zeigte dabei eine vier- bis fünfmal schwächere Pressoraktivität als Amphetamin. Im Vergleich zu Amphetamin vermochte *N,N*-DMA (**1**) die Lokomotion von Mäusen (i.p.) nur um 20% zu erhöhen [2]. *N,N*-DMA (**1**) tauchte in den 1980er Jahren auch in größerem Ausmaß auf dem Drogenmarkt auf, was *Ricaurte* et. al veranlasste, dessen neurotoxisches Potenzial in Mäusen zu untersuchen [3]. Verglichen mit Methamphetamin zeigte *N,N*-DMA (**1**) eine deutlich geringere dopaminerge und serotonerge Neurotoxizität. Trotzdem erwähnen die Autoren, dass die „Sicherheit" von *N,N*-DMA (**1**) im Menschen noch zu untersuchen sei. Man kann jedoch annehmen, dass *N,N*-DMA (**1**) auf dem illegalen Markt kaum angeboten wird, da es deutlich schwächer wirkt als Methamphetamin. Darüber hinaus kann bei unsachgemäßer Herstellung von Methamphetamin *N,N*-DMA (**1**) als Synthesenebenprodukt anfallen und so eine Verunreinigung in Methamphetamin darstellen.

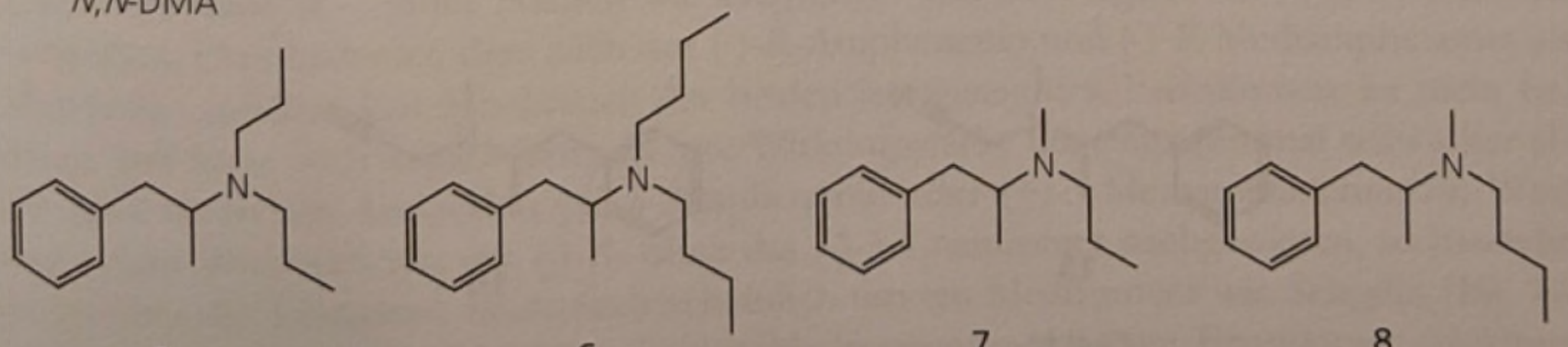
In einer Drug-Diskriminationsstudie mit Ratten (Training drug: 1.0mg/kg (+)-Amphetamin) erwies sich (+)-*N,N*-DMA als rund siebenmal weniger potent als Methamphetamin und sechs- bis achtmal weniger potent als (+)-Amphetamin [4].

Von den Verbindungen **1**-**8** wurden weiter beispielsweise physikochemische Eigenschaften wie Verteilungskoeffizient und pK_a bestimmt [5, 6], und auch die Pharmakokinetik im Menschen wurde untersucht [7].



1 2 3 4

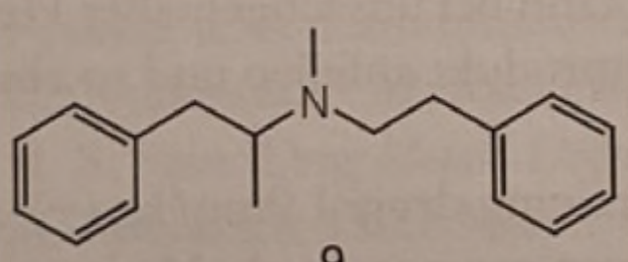
N,N-DMA



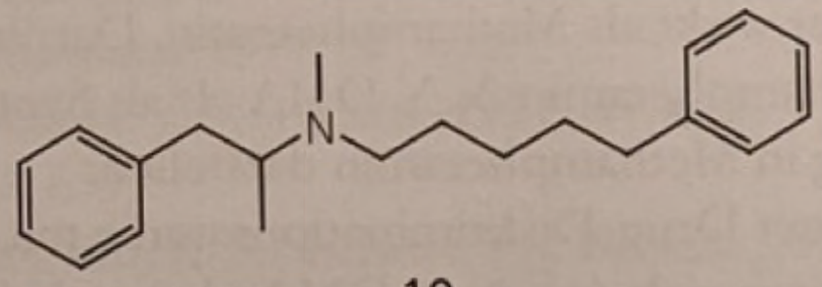
5 6 7 8

Die Verbindungen **9**-**10** [8], **11** [9] und **12**-**14** [10] dienten zur Aufklärung der strukturellen Anforderungen an Liganden der Sigma-Rezeptoren. Mit Hilfe der zahlreichen Derivaten zeigten *Glennon* et al. einen meistens kleinen Einfluss einer vorhandenen α-Me-Gruppe auf die Affinität, und auch die Stereochemie (*R*/*S*) spielte bei den untersuchten Verbindungen eine eher untergeordnete Rolle. Das Entfernen der *N*-Me-Gruppe resultierte tendenziell in einer Senkung der Affinitäten. Da das Stereozentrum relativ wenig Einfluss hat, wurden die meisten Verbindungen als α-unsubstituierte Phenethylamine untersucht (siehe Kapitel 3.2.2). Das Phenethylamin **14** erwies sich mit einer Bindungskonstante von K_i= 0.25nM als sogenannter superpotenter Sigma-Ligand [10] und erwies sich als rund zehnmal affiner als (+)-*S*-**10** (K_i= 2.6nM [8], [^{3}H]DTG markiert, σ-Gesamtbindungsaffinität).

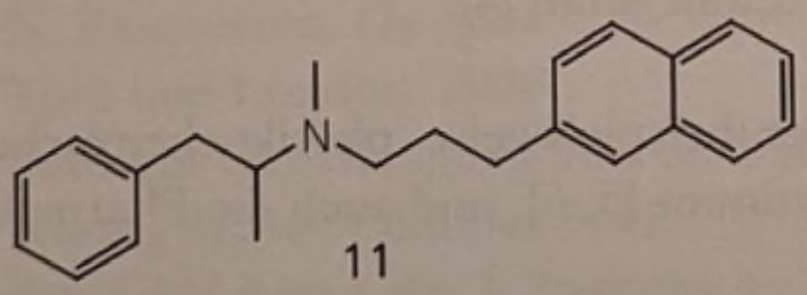
Cyanomethylmethamphetamin (CMMA; **15**) entsteht beim Rauchen von Methamphetamin mit Tabak in großem Ausmaß [11]. *Sekine* et al. zeigten, dass CMMA (**15**) das stereotype Verhalten und die spontane motorische Aktivität in Mäusen und Ratten nahezu gleich potent beeinflusst wie Methamphetamin. Die Untersuchung des Plasmas zeigte, dass die Hauptmetaboliten von CMMA (**15**), namentlich Amphetamin und Methamphetamin, für die stimulierenden Effekte verantwortlich sind. Es ist isoelektronisch zu dem bekannten MAO-B Hemmstoff Selegilin (**16**). Angesichts dieser Tatsache ist es verwunderlich, dass die Verbindung nicht genauer auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht wurde. Allerdings ist für die MAO-hemmenden Eigenschaften des Selegilins (**16**), genauso wie beim Rasagilin (siehe Kapitel 3.13), die Propargylamin-Gruppe essenziell, da sie für die kovalente Bindung zum Enzym verantwortlich ist (siehe Exkurs zu Aminoxidasen).



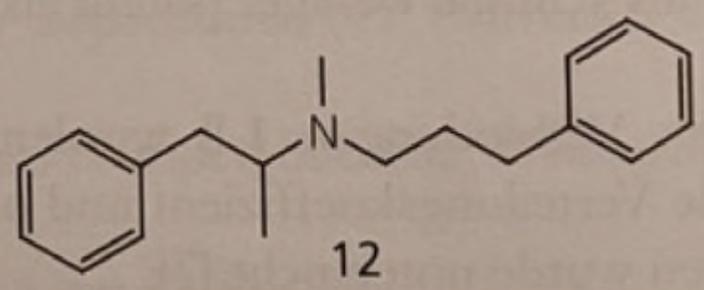
9



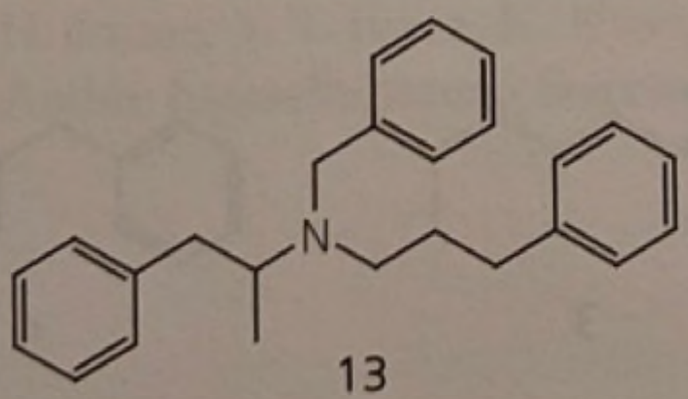
10



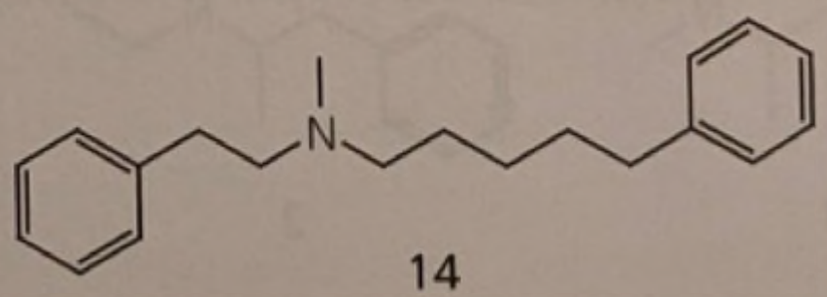
11



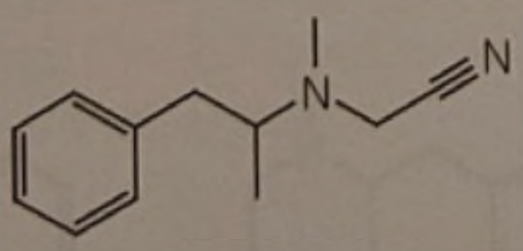
12



13

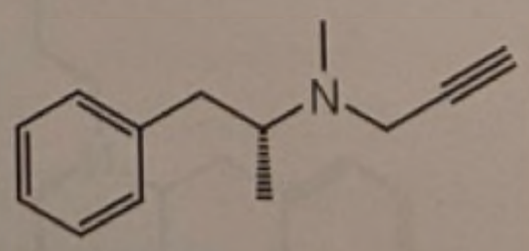


14



15

CMMA

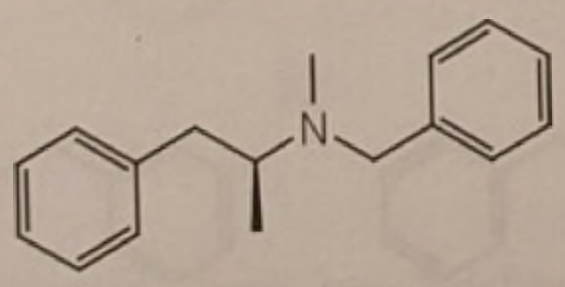


16

Selegilin

Eine bemerkenswerte Eigenschaft von Cyanomethylenaminen ist die im Vergleich zu alkylierten Aminen enorm herabgesetzte Basizität. Der für *N*,*N*-Dimethylamphetamin (**1**) mit Chemaxon-Marvin berechnete pK_a-Wert beträgt 9.54. Das bedeutet, dass unter physiologischen Bedingungen (pH 7.4) 99.27% protoniert vorliegen. Für CMMA (**15**) wird ein pK_a von 5.66 berechnet, was im physiologischen Milieu ein entgegengesetztes Verhältnis zeigt: So liegen bei pH 7.4 lediglich 1.8% protoniert vor, und der Rest als Base. Solche Überlegungen sind immer dann wichtig, wenn ein Stoff an einem GPCR des Amin-Clusters (z.B. Dopamin-, Serotonin-, Histamin-, Opioid-, Adrenorezeptoren u.v.a.) wirken soll, da in den meisten Fällen der Arzneistoff in der Bindungstasche protoniert vorliegen muss, um mit einem negativ geladenen Aspartat-Anion die entscheidende Wechselwirkung eingehen zu können.

(+)-*S*-Benzphetamin (**17**) wird als Arzneimittel unter dem Namen Didrex® gehandelt und wird als Appetithemmer eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass es, wie viele andere *N*-alkylierte Amphetamine, im Körper dealkyliert wird (zusammengefasst in [12]). Benzphetamin (**17**) selber hat vermutlich wenig suchterzeugende Eigenschaften, es wird relativ langsam *N*-debenzyliert und auch *N*-demethyliert, und somit liegt eine Art langsame „fortwährende Freisetzung" von Methamphetamin und Amphetamin vor. Durch die tiefere Konzentration der eigentlichen Wirkstoffe erfolgt im Normalfall keine ausgeprägte Stimulation. Die anfallenden Metaboliten (z.B. Amphetamin und Methamphetamin) weisen dabei die gleiche Stereochemie wie die eingenommene Substanz auf. Dies bedeutet, dass beim Metabolismus von enantiomerenreinen Medikamenten wie Benzphetamin (**17**) oder Selegilin (**16**) keine Racemisierung erfolgt. Das Problem, das dabei auftritt, liegt im Nachweis eines Missbrauchs von Stimulanzien wie Amphetamin oder Methamphetamin unter anderem im Sport als Doping. Wird in einer Urinprobe (+)-*S*-Amphetamin oder (+)-*S*-Methamphetamin nachgewiesen, so kann u. U. nicht eindeutig bewiesen werden, ob tatsächlich eine dieser Verbindungen eingenommen wurde, oder ob nur das legale Medikament (+)-*S*-Benzphetamin (**17**) zu diesem positiven Nachweis geführt hat. (+)-*S*-Methamphetamin wird teils auch enantiomerenrein auf dem Schwarzmarkt angeboten, da die Herstellung oft aus dem enantiomerenreinen Naturstoff (-)-Ephedrin erfolgt.



17

Benzphetamin

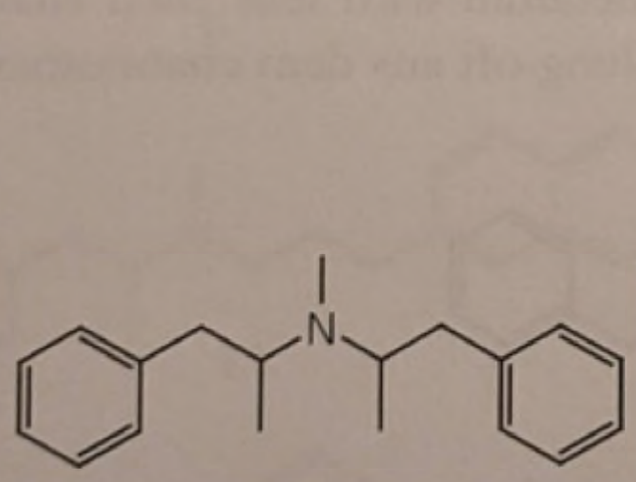
Im Gegensatz dazu wird Selegilin (**16**) – ein selektiver, irreversibler Hemmer der Monoaminooxidase B – unter Namen wie Deprenyl® und Movergan® als (-)-*R*-Enantiomer vertrieben. Dies bedeutet, dass auch nur (-)-*R*-Amphetamin und (-)-*R*-Methamphetamin als Metabolite anfallen. Ein Missbrauch der beiden letztgenannten Enantiomere ist nicht bekannt und hätte auch keinen Sinn, da ihre Wirkungsstärke ungefähr fünfmal schwächer als die ihrer optischen Antipoden (+)-*S*-Amphetamin oder (+)-*S*-Methamphetamin ist. Wird von einem Wirkstoff nur das (-)-*R*- ohne das (-)-*S*-Enantiomer nachgewiesen, so handelte es sich bei der Einnahme höchstwahrscheinlich um ein Medikament wie Selegilin (**16**). Es wurde aber auch gezeigt, dass bei einigen Medikamenten das eine Enantiomer selektiver

metabolisiert wird, was durch die Regioselektivität der involvierten Enzyme erklärt werden kann. Zusammengefasst: Mittels Nachweis der Enantiomere kann nicht immer eindeutig gesagt werden, ob es sich bei der Einnahme um ein herkömmliches Medikament oder um eine illegale Substanz handelte.

Selegilin (**16**) wird zur Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet. Dieses tritt bei einer Degeneration dopaminerger Neurone (in der *Substanzia nigra*) auf, was eine Verarmung des Striatums an Dopamin bedeutet. Die Therapie liegt darin, den durch die Monoaminoxidase B (MAO-B) bedingten Abbau von vorhandenem Dopamin zu verhindern. Selegilin wird entweder als Einzeltherapie oder in Kombination mit *L*-DOPA verwendet. Durch die Gesamterhöhung der Dopamin-Konzentration werden eindeutige Linderungen der Symptome erzielt.

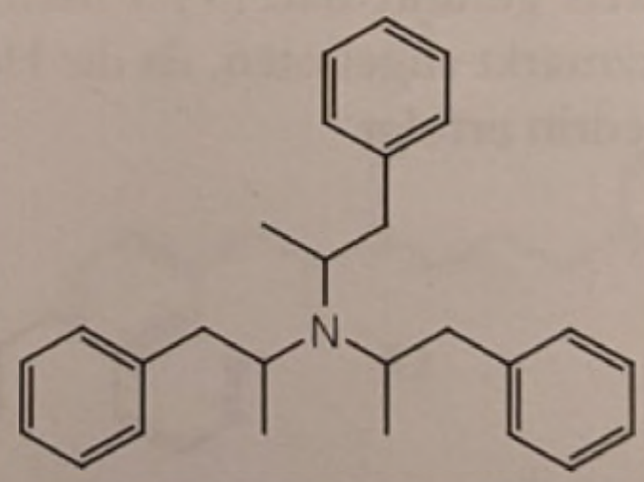
Die beiden Substanzen Methylbiamphetamin (Di(β-phenylisopropyl)methylamin; M-DPIA; **18**) und Triamphetamin (Tri(β-phenylisopropyl)amin; TPIA; **19**) wurden in illegalen Amphetaminproben als Verunreinigungsprodukte gefunden [13].

Mit Prolintan (**20**) wurden schon 1970 Studien mit ermüdeten Freiwilligen unternommen und die Effekte mit (+)-*S*-Amphetamin verglichen [14]. Strukturell mit dem DAT-Inhibitor Pyrovaleron verwandt (siehe Kapitel 6.3.6), wurde es Mitte der 1980er Jahre auf die physischen und mentalen Effekte an gesunden Freiwilligen untersucht [15]. Bei den verabreichten Dosen (10–20mg) zeigte es geringe kardiovaskuläre Effekte. In Tests zur mentalen Performance wurde bei den Freiwilligen eine gewisse Steigerung beobachtet. Es wirkt als Norepinephrin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) und wurde unter dem Namen Katovit® zur Behandlung chronischer Müdigkeit oder Lethargie eingesetzt. 2002 tauchte das in Spanien und Deutschland erhältliche und als Katovit® verkaufte Prolintan (**20**) auf Rave-Partys zum Freizeitgebrauch auf [16].



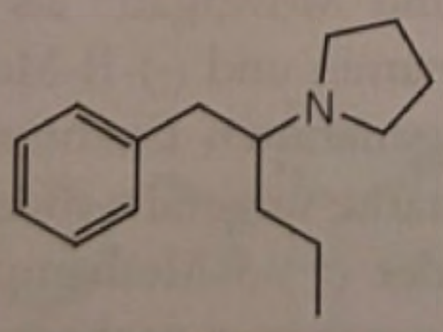
18

M-DPIA



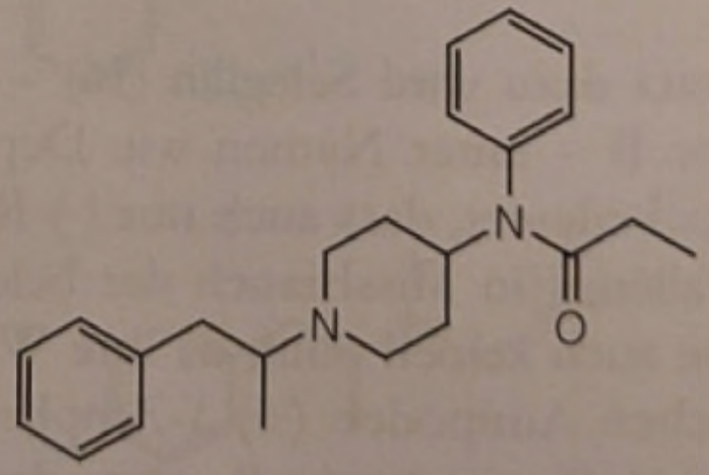
19

TPIA



20

Prolintan



21

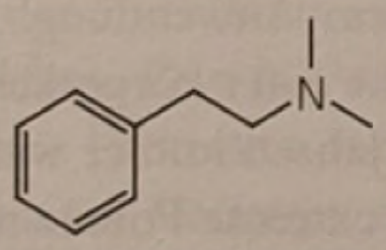
Alphamethylfentanyl

Während eine *N,N*-Dimethylierung von Amphetamin das nahezu inaktive *N,N*-DMA (**1**) liefert und eine Homologisierung der Seitenkette (siehe Kapitel 3.6) von Amphetamin ebenfalls mit einem Wirkungsverlust einhergeht, zeigt Prolintan (**20**) deutliche stimulierende Effekte. Amphetamin wirkt durch Freisetzung und Hemmung der Wiederaufnahme von NE und DA, und Prolintan (**20**) erzeugt seine Wirkungen durch Hemmung der Wiederaufnahme dieser beiden Monoamine. Die dazwischen liegenden Strukturen *N,N*-DMA (**1**) oder seitenkettenhomologisierten Amphetamine (Kapitel 3.6) weisen vermutlich keine dieser pharmakologischen Wirkungen in genügendem Ausmaß auf, so dass sie bezüglich der stimulierenden Effekte nahezu inaktiv sind.

Ein weiteres Amphetaminderivat, das auf dem illegalen Markt auftauchte, ist Alphamethylfentanyl (**21**). Hinsichtlich seiner Wirkung hat der hochpotente μ-Opioidagonist mit Amphetamin nichts mehr zu tun. Er ist als „China White" bekannt und tauchte Mitte der 1970er Jahre auf dem Schwarzmarkt als Heroinersatz auf.

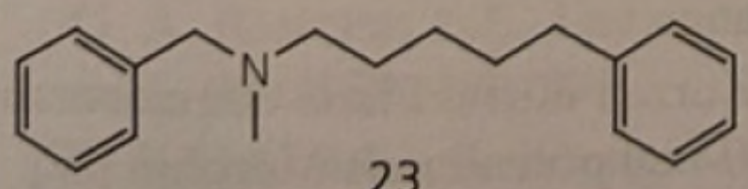
3.2.2. N,N-Dialkylsubstituierte Phenethylamine

Erstaunlicherweise wurden *N,N*-disubstituierte Phenethylamine nur wenig untersucht. Dies könnte nicht zuletzt daran liegen, dass sowohl Phenethylamin selbst (Kapitel 1), wie auch seine *N*-monoalkylierten Analoge allgemein sehr wenig nutzbare pharmakologische Eigenschaften aufweisen (Kapitel 3.1.2). *N,N*-Dimethylphenethylamin (**22**) wurde, zusammen mit seinen nahesten strukturellen Verwandten (Ph-CH_2CH_2-NH_2, -NHMe und -N^+Me_3) in Katze und Hund auf den Blutdruck untersucht [17].



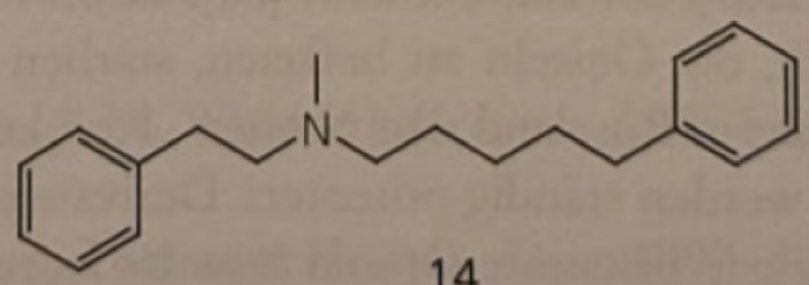
22

Wie auch schon in der Amphetamin-Serie beschrieben (Kapitel 3.2.1), entdeckten *Glennon* et al. bei den Phenethylaminen eine Reihe superpotenter Sigma-Liganden (**14**, **23**-**28**; Werte als K_i, [^{3}H]DTG markiert, σ-Gesamtbindungsaffinität). Diese werden als superpotent bezeichnet, wenn die Affinitäten im subnanomolaren Bereich liegen. Faszinierend sind die einfachen strukturellen Anforderungen und die Toleranz gegenüber strukturellen Modifikationen. Obwohl die Sigma-Rezeptoren schon vor Jahren entdeckt wurden, bleibt ihre Funktion diskutierbar und ein therapeutischer Gebrauch ist, trotz potenten Liganden, bis anhin nicht absehbar.



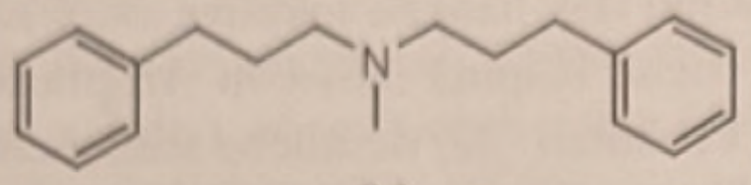
23

K_i = 0.19nM



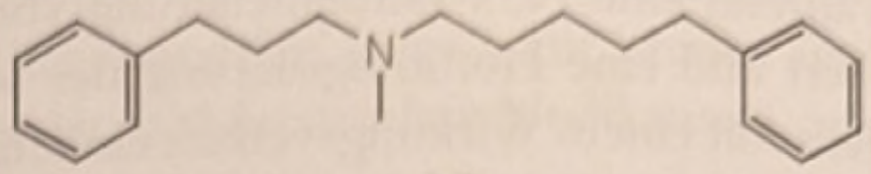
14

K_i = 0.25nM



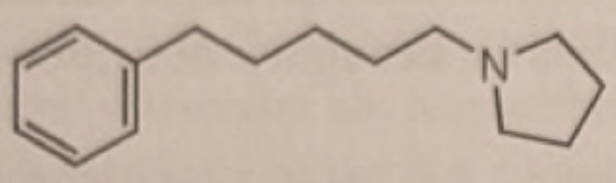
24

K_i = 0.38nM



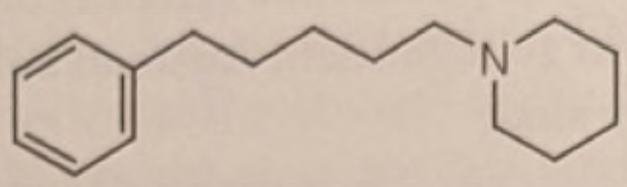
25

K_i = 0.38nM



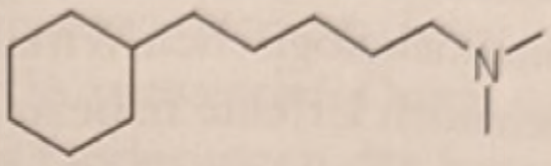
26

K_i = 0.76nM



27

K_i = 0.48nM



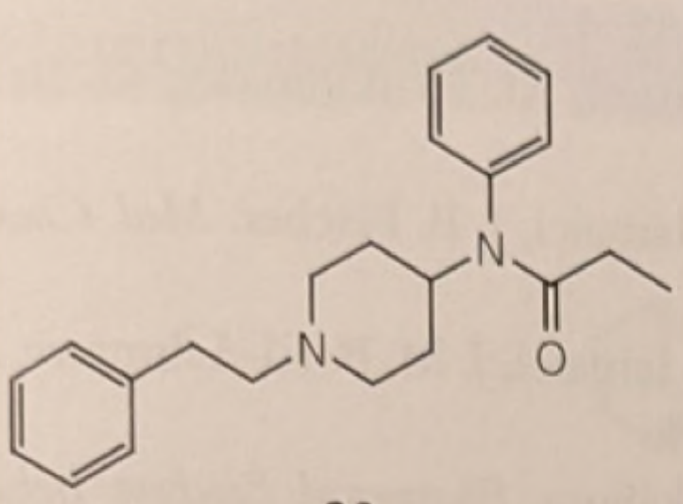
28

K_i = 0.26nM

Obwohl an Fentanyl (**29**) noch weitere große Reste angebracht sind, kann auch es samt einigen seiner Abkömmlinge zu den *N,N*-disubstituierten Phenethylaminen gezählt werden. Fentanyl (**29**) ist im Menschen etwa 100-mal stärker wirksam als Morphin und zählt zu den potentesten Schmerzmitteln [18]. Es hat nebst analgetischen auch atemdepressive Wirkungen und zeichnet sich durch eine kurze Wirkdauer aus, weshalb es bei operativen Eingriffen eingesetzt wird. *„Bei wiederholter Verabreichung während eines Eingriffs kann es zu einer späten, unter Umständen tödlichen Atemdepression durch die Rückverteilung des Opioids aus den peripheren Geweben ins Gehirn kommen."* [19]. Heute wird Fentanyl (**29**) oft in Form eines wirkstoffhaltigen Pflasters appliziert. Fentanyl wird offiziell sogar als „Lollipop" verkauft. Durch diese außergewöhnliche Darreichungsform wird der Wirkstoff über die Mundschleimhaut rasch resorbiert und der Schmerzpatient kann bis zur Schmerzfreiheit daran lecken. Gerade bei Krebspatienten, die zu ihren chronischen Schmerzen auch akute sogenannte „Durchbruchschmerzen" erleiden, findet diese Applikationsform Anwendung. Bei längerem Gebrauch besteht wie bei anderen Opiaten die große Gefahr einer körperlichen Abhängigkeit. Auf dem illegalen Drogenmarkt taucht seit den 1970er Jahren immer wieder Fentanyl (**29**) auf, um Heroin zu strecken oder zu imitieren. Durch die extreme Potenz wird eine Dosierung schwierig, und es kommt rasch zu Überdosierungen mit Todesfolgen [20].

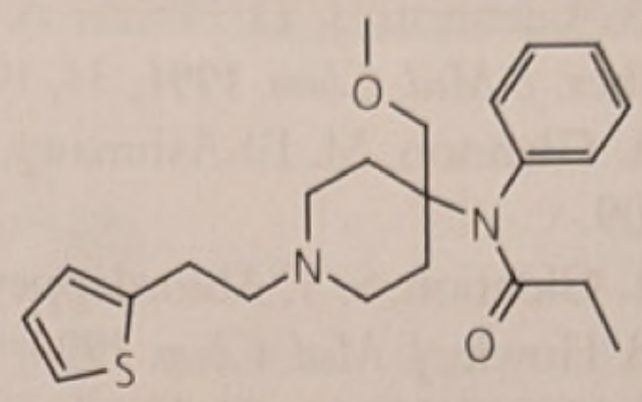
Mit Fentanyl (**29**) kam 1960 das erste synthetische Opioid auf den Markt. Später folgten einige andere, zum Teil noch potentere Mittel, wie beispielsweise Sufentanyl (**30**), das gegenüber Morphin eine 1000-fache relative analgetische Potenz aufweist. Noch potenter ist Carfentanyl (**31**). Dieses Derivat besitzt relativ zu Morphin die 5000-fache Potenz. Carfentanyl (**31**) wird im Gegensatz zu Fentanyl nicht in der Anästhesie oder zur Schmerzbehandlung verwendet, sondern wird als Wildnil® eingesetzt, um (wilde) Tiere zu betäuben. Unrühmliche Bekanntheit erlangte Carfentanyl (**31**) im Jahre 2002, als tschetschenische Geiselnehmer eine russische Oper besetzten. Es wird vermutet, dass Carfentanyl (**31**) als Aerosol, in Kombination mit einem Inhalations-Anästhetikum wie z.B. Halothan, durch die russischen Sicherheitskräfte zum Einsatz kam [21]. Beim Sturm der Oper durch die Polizeikräfte und dem Versuch, die Geiseln zu befreien, starben über 120 Geiseln, u.a. durch einen mysteriösen Stoff, der in Russland den Namen „Kolokol-1" trägt.

Es werden ständig potentere Derivate entdeckt. Zurzeit dürfte Fluor-Ohmefentanyl (**32**) das stärkste bekannte Opioid sein. Es ist rund 18 000-mal potenter als Morphin [22].



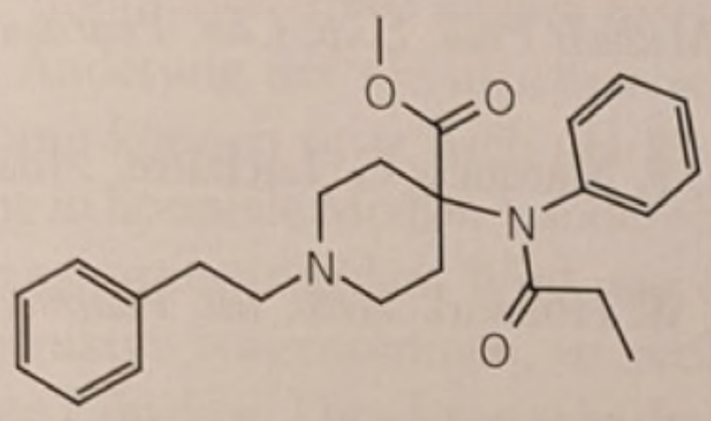
29

Fentanyl



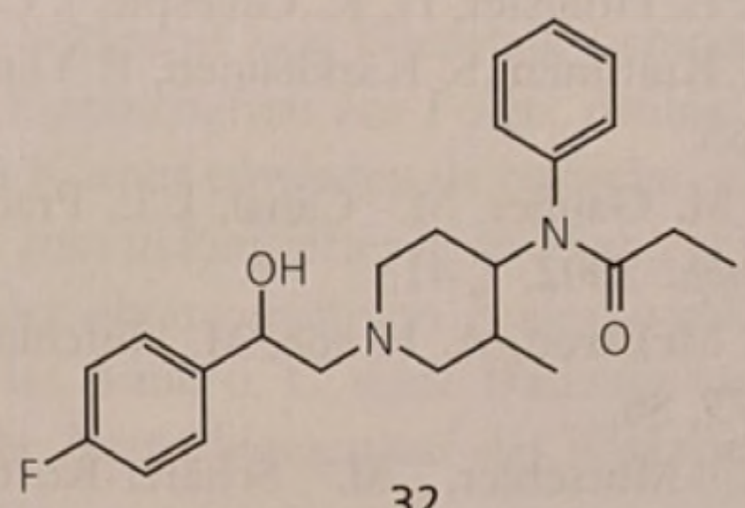
30

Sufentanyl



31

Carfentanyl



32

Fluoro-Ohmefentanyl

Zusammenfassung

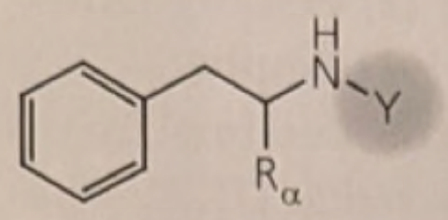
Methamphetamin verliert durch das Einführen einer zweiten *N*-Methylgruppe weitgehend seine stimulierenden Eigenschaften. Das *N*-Propargyl-Methamphetamin ist als Selegilin (**16**) bekannt und wird bei Morbus Parkinson verwendet. Wird der Stickstoff in einen Cyclus mit eingebunden, sind prominente Vertreter z.B. Fentanyl-Derivate, die als synthetische Opioide Verwendung finden, oder Pyrovalerone, die den Dopamin/Norepinephrin-Transporter hemmen und als Stimulanzien wirken. Etliche *N,N*-disubstituierte Phenethylamine, die einen Phenylalkylrest am Stickstoff tragen, sind hochpotente Liganden des Sigma-Rezeptors.

Literatur

[1] A. N. Novelli, M. L. Tainter. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1943**, *77*, 324.
[2] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[3] G. A. Ricaurte, L.E. DeLanney, I. Irwin, J. M. Witkin, J. L. Katz, J. W. Langston. *Brain Res.* **1989**, *490*, 301.
[4] T. A. Dal Cason, R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *58*, 1109.
[5] T. B. Vree, A. Th. J. M. Muskens, J. M. v. Rossum. *J. Pharm. Pharmac.* **1969**, *21*, 774.
[6] D. Mihailova, B. Testa. *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* **1978**, *13*, 49.

[7] B. Testa, B. Salvesen. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 497.
[8] R. A. Glennon, J. D. Smith, A. M. Ismaiel, M. El-Ashmawy, G. Battaglia, J. B. Fischer. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1094.
[9] R. A. Glennon, M. El-Ashmawy, A. M. Ismaiel, J. B. Fischer. *Med. Chem. Res.* **1991**, *1*, 109.
[10] R. A. Glennon, S. Y. Ablordeppey, A. M. Ismaiel, J. M. B. El-Ashmawy, . B. Fischer, K. B. Howie. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1214.
[11] H. Sekine, S. Nagao, H. Kuribara, Y. Nakahara. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *57*, 167.
[12] T. Kraemer, H. H. Maurer. *Ther. Drug Monit.* **2002**, *24*, 277.
[13] J. M. Lomonte, W. T. Lowry, I. C. Stone. *J. Forensic Sci.* **1976**, *21*, 575.
[14] L. E. Hollister, H. K. Gillespie. *J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs* **1970**, *10*, 103.
[15] T. Kuitunen, S. Kärkkäinen, P. Ylitalo. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **1984**, *6*, 265.
[16] J. M. Gaulier, M. Canal, J. L. Pradeille, P. Marquet, G. Lachâtre. *Acta Clin. Belg. Suppl.* **2002**, *1*, 41.
[17] F. McEwen, A. Hume, M. Hutchinson, W. Holland. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1969**, *179*, 86.
[18] E. Mutschler, M. Schäfer-Korting. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1997.
[19] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier: München, 2004.
[20] P. J. Cline, M. Bond. Chicago Police Department: 2006; pp 1.
[21] P. M. Wax, C. E. Becker, S. C. Curry. *Ann. Emerg. Med.* **2003**, *41*, 700.
[22] Z. Yong, W. Hao, X. Qiyuan, Y. Wenqiao. *Pharmazie* **2003**, *58*, 300.

3.3. *N*-Heterosubstituierte Phenylalkylamine

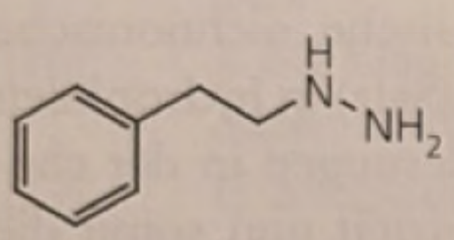


Das Einführen eines anderen Atoms respektive einer anderen Atomgruppe als Wasserstoff oder Kohlenstoff – wie z.B. Stickstoff, Sauerstoff oder funktionelle Gruppen wie Carbamate und Sulfonamide an den basischen Stickstoff von Phenylalkylaminen – hat eine drastische Änderung der physikochemischen Eigenschaften zur Folge. Amine sind protonierbar. Somit können sie je nach pH-Wert im Körper entweder als basische, nichtionische Verbindung in lipophile Medien wandern, oder aber in ionisierter Form (Salz) in hydrophilen Medien transportiert werden. Wird nun eine der oben genannten Änderungen in der chemischen Struktur vorgenommen, so verliert das Amin u. U. seine Basizität und somit die ambivalente Fähigkeit. Dies kann sehr drastische Auswirkungen auf das Wirkspektrum einer Substanz mit sich bringen.

Hydrazine lassen sich, im Gegensatz zu vielen anderen *N*-heterosubstituierten Verbindungen, dennoch durch Säuren protonieren, und zwar ein- wie auch zweifach. Erste Untersuchungen zur physiologischen Aktivität eines einfachen Phenylalkylhydrazin-Derivats wurden von *Benoit* und *Bovet* im Jahre 1942 gemacht [1]. So zeigte β-Phenethylhydrazin (später bekannt als Phenelzin, Nardil®, **1**) in Versuchstieren (i.v.) eine mit Phenethylamin (siehe Kapitel 1.) vergleichbare Pressoraktivität. Im Jahre 1952 entdeckten *Zeller* et al., dass einfache Hydrazin-Derivate wie Methyl- und Ethylhydrazin potente Inhibitoren des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) sind [2, 3]. Doch diese Hydrazine sind toxisch und karzinogen, was eine medizinische Anwendung komplett ausschloss.

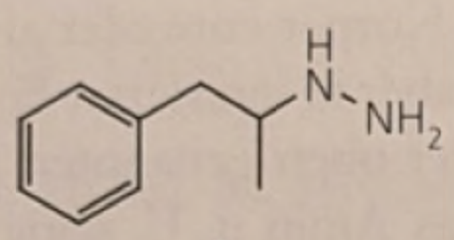
In der Hoffnung, die MAO-inhibitorischen Eigenschaften der Hydrazine von den toxischen Wirkungen trennen zu können, veröffentlichten *Biel* et al. 1959 eine Studie über eine Vielzahl von Arylalkylhydrazinen [4]. Man versprach sich von der Einführung einer Hydrazin-Gruppe gleichzeitig Substanzen mit bevorzugten Wirkungen, wie sie bereits von einfachen Arylalkylaminen bekannt waren, und strebte ein tieferes Nebenwirkungsprofil an. Einige der von *Biel* et al. präsentierten Hydrazin-Derivate **1**-**7** erwiesen sich schließlich in Versuchen als sehr wirkungsvolle MAO-Hemmer (Siehe auch Exkurs Antidepressiva) [4]. Das *N*-Aminoamphetamin (**2**; Pheniprazin, JB-516, Catron®, Cavodil®, PIH) wurde als die potenteste Verbindung betitelt, und zudem zeigte **2** als einzige auch eine potente analeptische Aktivität. Aus den vielen Untersuchungen ging hervor, dass die Hydrazine im Vergleich zu den entsprechenden Aminen allgemein eine stärkere MAO-Inhibition, eine erhöhte metabolische Stabilität und somit längere Wirkdauer aufweisen und eine Senkung des Blutdrucks anstelle einer Steigerung erzeugen. Die gefäßerweiternde Wirkung von Pheniprazin (**2**) wurde zumindest teilweise als Folge der Stimulierung von adrenergen Rezeptoren betrachtet [5]. Weiter erhöhten die Hydrazine tendenziell den Appetit, was im Gegensatz zu den Amin-Verbindungen steht (Amphetamin gilt als starker Appetithemmer, siehe Kapitel 2) [4].

Schließlich wurde der potente MAO-Inhibitor Pheniprazin (**2**) als Antidepressivum vermarktet; er war einer der ersten im Handel erhältlichen MAO-Hemmer. Später wurde er jedoch wegen seiner leberschädigenden Nebenwirkung wieder vom Markt genommen. In Ratten (i.p.) vermochte Pheniprazin (**2**) erst bei Dosierungen von 30mg/kg die motorische Aktivität für 1–10h stark anzuregen [6] (Amphetamin zeigt bereits bei 1mg/kg eine deutliche Steigerung der Lokomotion). Die orale Verabreichung an Mäusen verursachte ebenfalls eine sofortige Zunahme der Bewegungsaktivität [7]. *Cristofoli* et al. maßen nach der Verabreichung (i.p.) von Pheniprazin (**2**) die Konzentration von Amphetamin im Urin und im Gehirn der Ratte und fanden dabei beachtliche Mengen [8]. Vermutlich ist der Metabolismus von Pheniprazin (**2**) hin zu Amphetamin so stark ausgeprägt, dass die beobachtete Bewegungszunahme dem Metabolit Amphetamin zugeschrieben werden kann. Ein weiteres Problem der medizinischen Anwendung von Pheniprazin (**2**) war der sogenannte Tyramin- oder *Cheese*-Effekt [9] (siehe Exkurs zu Aminoxidasen).



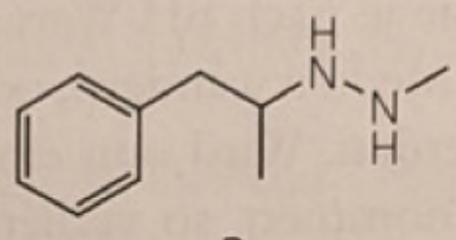
1

Phenelzin
(Nardil)

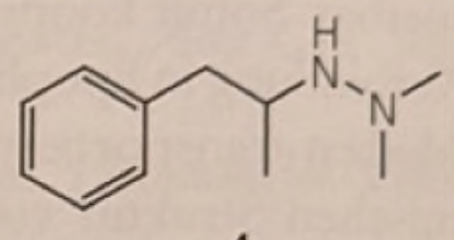


2

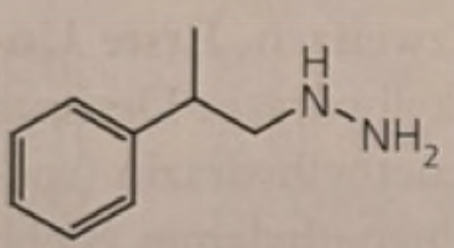
Pheniprazin



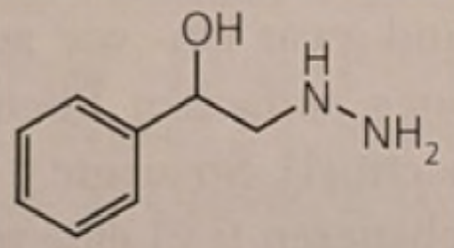
3



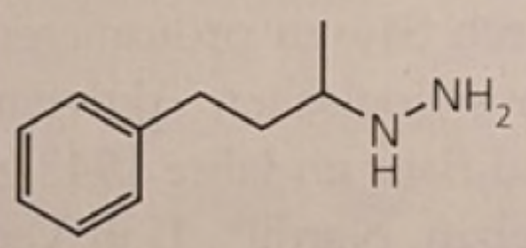
4



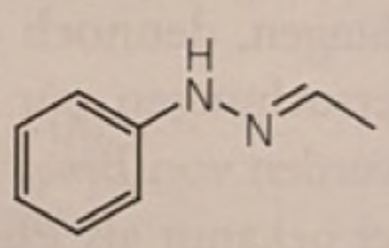
5



6



7



8

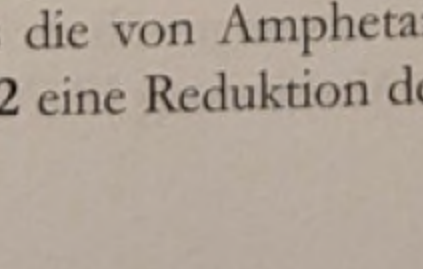
Phenelzin (**1**) hat den Weg auf den pharmazeutischen Markt ebenfalls gefunden und wird seit Ende der 1950er Jahre unter dem Marktnamen Nardil® zur Behandlung von atypischen Depressionen und Zwangsstörungen verwendet (Abb. 1) [10]. Phenelzin (**1**) weist ähnlich wie Tranylcypromin (siehe Kapitel 3.11) eine nichtselektive Aktivität an MAO-A und MAO-B auf [11] und vermag dadurch die Levels von 5-HT, NE sowie DA zu erhöhen, was das pharmakologische Wirkprinzip darstellt [12]. Durch den ausgeprägten inhibitorischen Effekt auf die MAO ist eine entsprechende tyraminarme Diät vorausgesetzt. Weiter können mit Phenelzin (**1**) Panikattacken behandelt werden [13]. Die anxiolytischen Eigenschaften werden der Fähigkeit von Phenelzin (**1**) und seinem Metabolit Phenylethylidenhydrazin (**8**) zugeschrieben [12]. Beide erhöhen den GABA-Spiegel im Gehirn.

Des Weiteren wurde Phenelzin (**1**) früher als mögliches Behandlungsmittel von Bulimie [14] und prophylaktisches Agens für Migräne getestet [15]. Es besteht für die Anwendung von Phenelzin (**1**) ein Risiko einer Leberschädigung [16], dies vor allem bei einer bereits vorgeschädigten Leber.

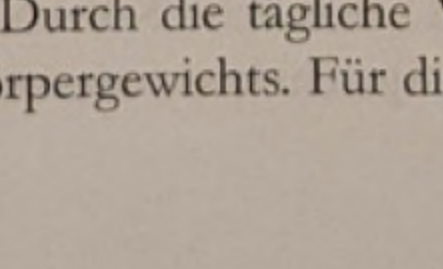
Lespagnol et al. stellten die beiden *N*-Oxid Derivate **9** und **10** her [17]. Vorangetrieben wurde ihre Idee durch den Fakt, dass trotz den bis anhin vielen chemischen Modifikationen von biologisch aktiven Verbindungen die *N*-Oxide nicht untersucht wurden. Verbindung **9** erzeugte in mit zuvor Chloralhydrat behandelten Hunden bei 5mg/kg (i.v.) eine Hypertension,

Abb. 1. Frühe Werbungen Ende der 1950er Jahre für Nardil® (Phenelzin) von *Warner Chilcott*.

und bei 10mg/kg trat zusätzlich eine renale Vasokonstriktion auf. Substanz **10** erwies sich als hypertensiv bei 20–30mg/kg und hypotensiv bei 40mg/kg und erzeugte bei 3mg/kg eine renale Vasokonstriktion [18].



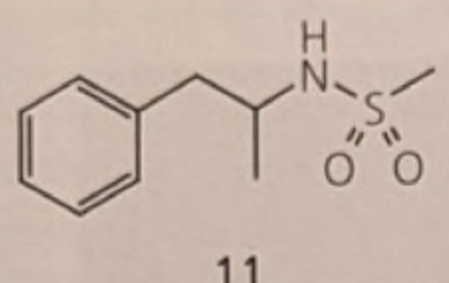
9



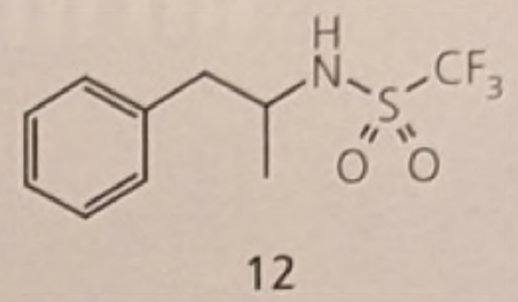
10

Foye und *Sane* derivatisierten (+)-*S*-Amphetamin zum Methansulfonamid **11**, Trifluormethansulfonamid **12**, Dithiocarbamat **13** und Thioureat **14** [19]. Sie untersuchten dabei, ob unter anderem die ZNS-Stimulation verlorengeht und die appetithemmende Wirkung erhalten bleibt (p.o. Verabreichung, 25mg/kg; Ratten und Mäuse). Die beiden Verbindungen **11** und **12** verloren die meisten Verhaltenseffekte von Amphetamin, jedoch blieb die appetitunterdrückende Wirkung mit **12** fast gänzlich erhalten, wenn auch die notwendige Dosierung deutlich höher war als die von Amphetamin. Durch die tägliche Verabreichung während fünf Tagen bewirkte **12** eine Reduktion des Körpergewichts. Für die Verbindungen **13** und

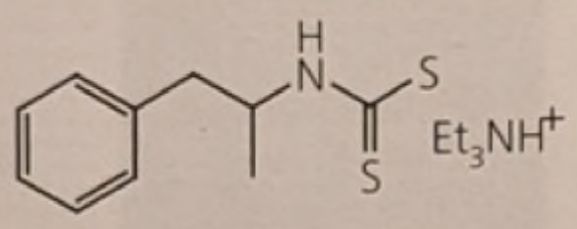
14 zeigte sich eine signifikante Senkung des Blutdrucks (4mg/kg; anästhesierte Hunde), was konträr zu Amphetamin ist, denn dieses erzeugt eine Anhebung des Blutdrucks. Jedoch verkürzten **13** und **14** die Schlafzeit von mit Hexobarbital behandelten Mäusen und bewirkten das typische stereotype Verhalten und die erhöhte motorische Aktivität, wie sie vom Amphetamin her bekannt waren. Die Ergebnisse zu **13** und **14** wurden 1985 von *Venugopalan* und *Jenkins* bestätigt [20].



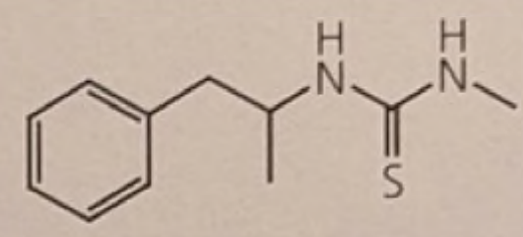
11



12

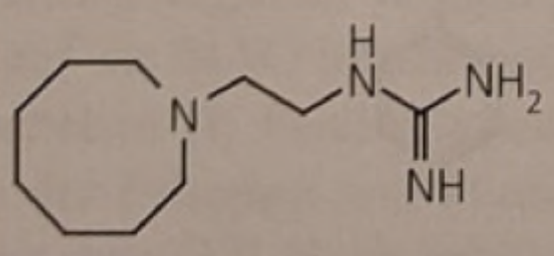


13



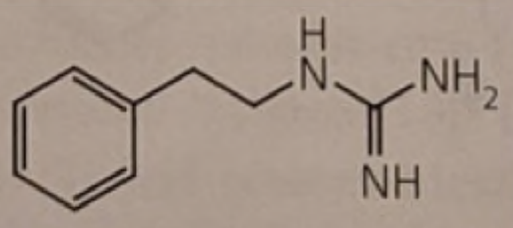
14

Guanethidin (**15**) wurde unter dem Namen Thilodigon® als Antihypertonikum verwendet und wirkt lokalanästhetisch [21]. Es verringert die Freisetzung von Katecholaminen wie Norepinephrin und beeinflusst so das sympathische Nervensystem; deshalb wird es auch als Antisympathotonikum bezeichnet. *Green* et al. derivatisierten eine Reihe von Phenethylaminen zu Guanethidin-analogen Verbindungen (z.B. **16**-**17**) und erhofften sich unter anderem selektivere und potentere Wirkstoffe [22]. Das (-)-Enantiomer des β-Hydroxy-Derivats **17** sowie das Racemat erwiesen sich als potenter als Guanethidin (**15**) bezüglich der Entleerung von Norepinephrin (Mäuseherz). Die Levels der Catecholamine im Gehirn oder in den Nebennieren wurden nicht signifikant gesenkt. Die Bestimmung der sympathischen Blockierung erfolgte durch das Ausmaß einer Ptosis (herunterhängendes Augenlid). Im Gegensatz zu Guanethidin (**15**) vermochte keine der getesteten Verbindungen eine vergleichbare sympathische Blockierung zu erzeugen.

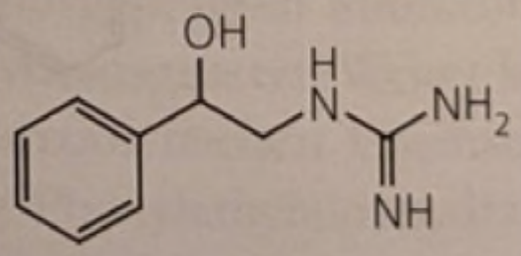


15

Guanethidin



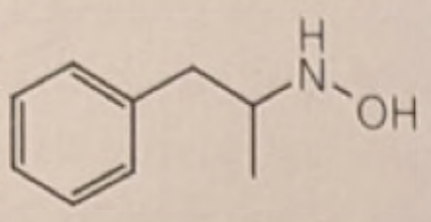
16



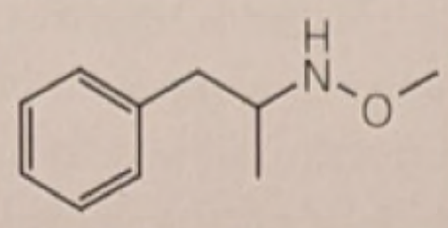
17

Benington et al. zeigten, dass durch Anbringen einer Hydroxy-Gruppe am Stickstoff in Amphetamin (Verbindung **18**; *N*-Hydroxyamphetamin) die Wirkungen größtenteils erhalten bleiben (z. B. motorische Aktivität und Pressor-Effekte) [23]. Die MAO-Inhibition war etwas ausgeprägter, und mit **18** behandelte Katzen zeigten ein ungewöhnliches zirkuläres Kopfdrehen und eine ausgiebige Speichelabsonderung. Die Verbindung **19** (*N*-Methoxyamphetamin)

zeigte eine deutlich abgeschwächte Wirkung [23]. Sie war auch deutlich weniger toxisch, erzeugte in Katzen kein erregtes Verhalten und schien eher ein Sedativum als ein Stimulans zu sein.

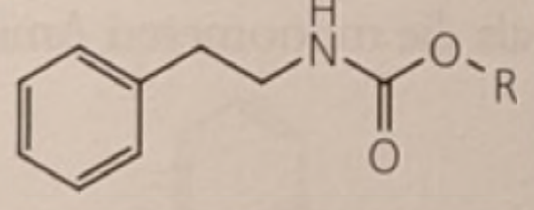


18

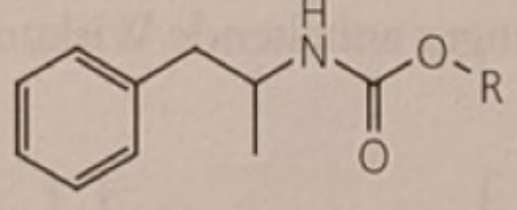


19

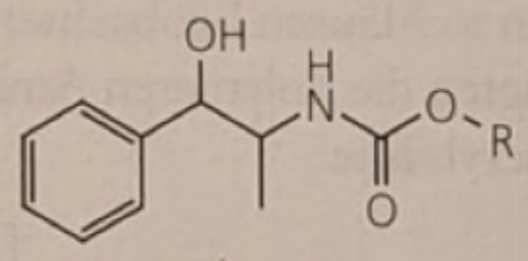
Verbiscar und *Abood* versuchten die Wirkung von physiologisch aktiven Aminen durch Carbamat-Ester herauszuzögern (Latenzierung) [24]. Allgemein steigt durch diese chemische Modifikation die Lipophilie der Substanzen, die so vor einem enzymatischen Abbau besser geschützt sind. Die Autoren derivatisierten unter anderem Phenethylamin, Amphetamin und Ephedrin zu acht verschiedenen Carbamatestern, was zu den Verbindungen **20**-**22** führte. Der Rest R bedeutet einen Phenyl-Ring mit oder ohne elektronenziehenden sowie -schiebenden Substituenten. Die aktivsten Verbindungen zeigten ein biphasisches Wirkspektrum, charakterisiert durch eine anfängliche milde Sedation, welche danach direkt von einer mäßigen Stimulation gefolgt wurde. Die anorektische Wirkung im Versuchstier war deutlich weniger von einer zentralen Stimulation begleitet, als dies von Amphetamin bekannt ist (die aktivsten Verbindungen trugen die Struktur **21** und zeigten nur rund ein Zehntel der ZNS-Stimulierung von Amphetamin). Innerhalb der phenylsubstituierten Derivate trugen die aktivsten Verbindungen Substituenten mit elektronenziehendem Charakter. Dies wurde durch die vereinfachte Spaltung der Carbamate und die sich daraus ergebende Freisetzung der Amine erklärt.



20



21



22

Eine weitere Idee, die Wirkung und den Wirkungseintritt in Form von Prodrugs zu latenzieren, sprich den eigentlichen Wirkstoff metabolisch langsam freizusetzen, wurde von *Weiner et al.* untersucht [25]. Sie banden Phenethylamin, Amphetamin, Ephedrin und Tyramin an Polymethacrylsäure (radikale Polymerisation der zuvor gebildeten Methacrylamide, z. B. Struktur **25**, Abb. 2), woraus die Strukturen **26**-**28** resultierten. Weiter wurden Copolymere durch Reaktion der Methacrylamide mit Methacrylsäure, Vinylacetat oder Vinylpyrrolidon hergestellt.

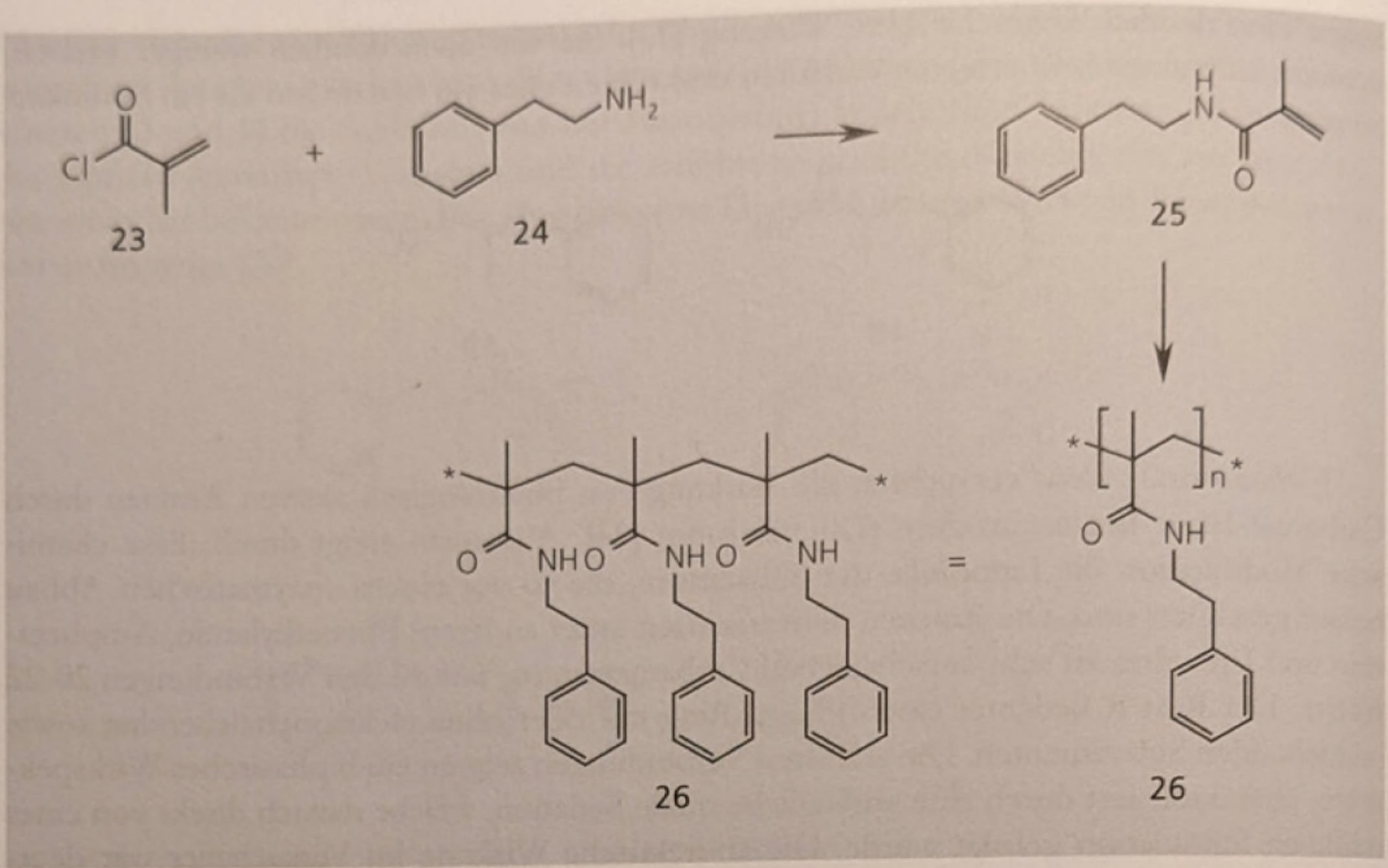
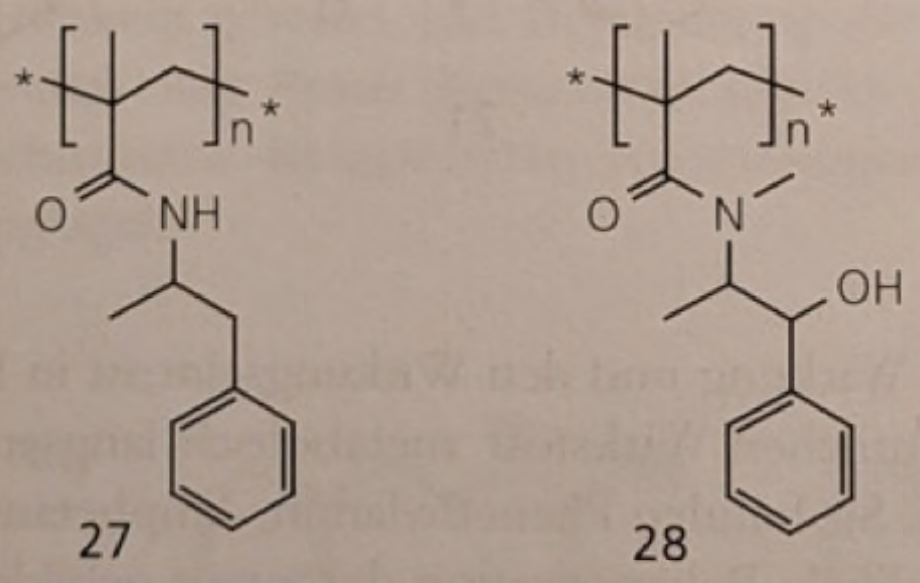


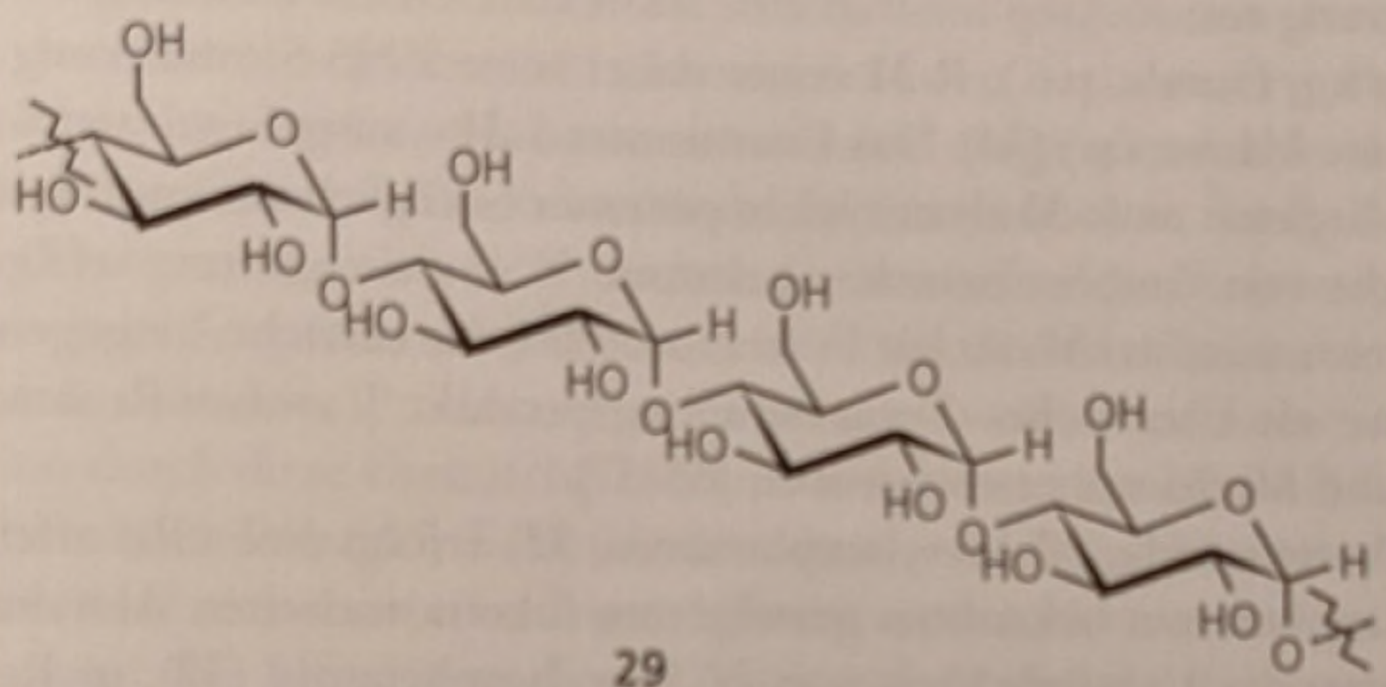
Abb. 2. Einbindung von Phenethylamin (**24**) in ein Polymer, zwecks Retardierung [25].

Man erhoffte sich, beim Eintreten dieser Verbindungen in den Körper eine Freisetzung der wirksamen Amine durch langsame Hydrolyse [25]. Die allgemeinen Verhaltensänderungen wurden in Mäusen beobachtet und die Effekte auf den Blutdruck in Katzen gemessen. Generell zeigten die polymeren Amide länger anhaltende Wirkungen als die monomeren Amide der Methacrylsäure.



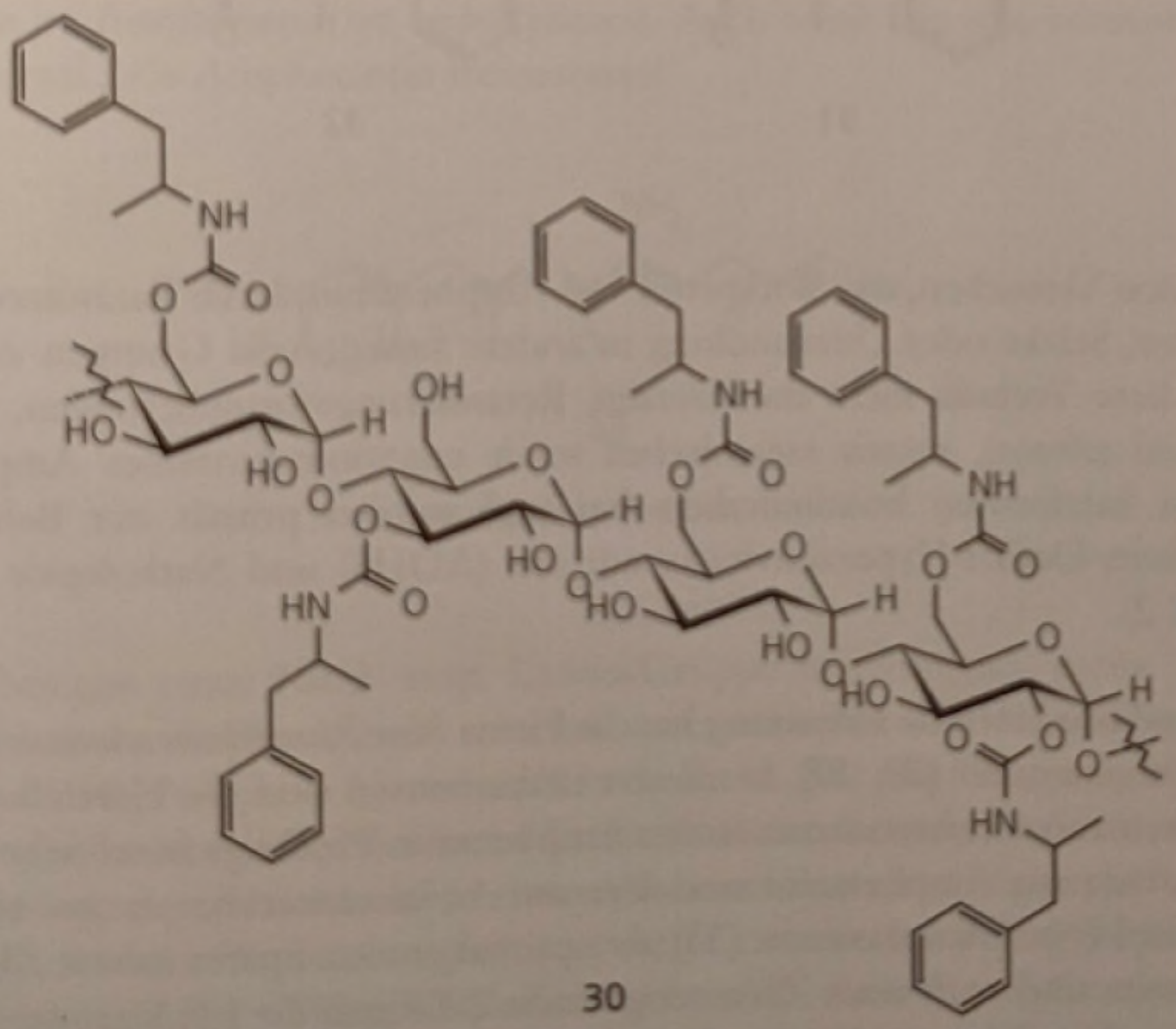
Die Toxizität der polymeren Verbindungen erwies sich als viel tiefer als die der freien Amine [25]. Weiter war die Wirkung der freien Amine oft gegenläufig: So zeigte beispielsweise ein Copolymer mit eingebundenem Amphetamin eine sedierende Aktivität, obwohl es wie die anderen (Co)Polymere und Amphetamin selbst, den Blutdruck zu erhöhen vermochte. *N*-Methacryloylamphetamin (Monomer von **27**) selbst war frei von einer Wirkung. Andere Copolymere von Amphetamin zeigten in den Versuchstieren teils eine Stimulierung und/oder Hyperpnoe (verstärkte Atmung). Im Gegensatz dazu, führten die getesteten Verbindungen mit Phenethylamin- statt Amphetaminteil zu Hypopnoe (verminderte Atmung). In Katzen vermochten sie nur schwach den Blutdruck zu beeinflussen [25].

Weiter banden die Forscher die erwähnten Amine über einen Carbamat-Linker an natürliche Stärke (**29**) [25]; hier wurde ein Ausschnitt von 4 Monomer-Einheiten gezeichnet (es wurde der Einfachheit halber nur ein Ausschnitt der Amylose, nicht aber des Amylopectins aus der Stärke gezeichnet). Die Herstellung erfolgte durch Amid-Bildung zwischen den Aminen und dem zuvor hergestellten Stärke-Chloroformiat-Derivat. Die Struktur **30** zeigt Amphetamin an Stärke gebunden; das Amphetamin ist willkürlich über die Carbamat-Brücke an die Stärke gezeichnet. In welcher Gesetzmäßigkeit und in welcher Verteilung die Amine tatsächlich an die Stärke gebunden waren, wurde in der Publikation nicht erwähnt [25]. Die Autoren gaben lediglich die Verhältnisse von Amin zu Stärke an.



29

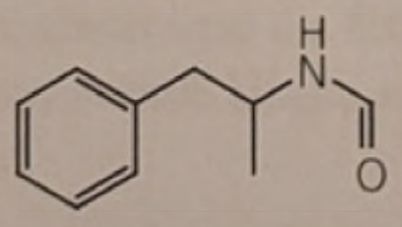
Die auf Stärke basierenden Polymere mit Amphetamin (verschiedene Verhältnisse von Amphetamin zu Stärke wurden hergestellt) erwiesen sich als ZNS-Stimulanzien und erzeugten eine Hyperaktivität, einen erhöhten Speichelfluss und eine Hyperpnoe, was eine im Körper erfolgte Hydrolyse und Freisetzung des Amphetamins nahelegt [25].



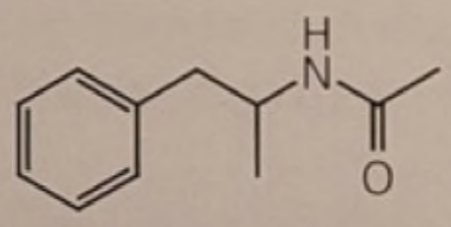
30

Eine naheliegende Derivatisierung des basischen Stickstoffs ist dessen Acylierung. Im Jahr 1958 und 1959 präsentierten *Shapiro* et al. von diversen *N*-acylierten Amphetaminderivaten die Wirkung auf die Bewegungsaktivität; das *S*-Enantiomer von *N*-Formylamphetamin (**31**; Formetorex) erwies sich dabei als die effektivste Verbindung (10mg/kg, s.c., Ratten) und erhöhte die Lokomotion im Vergleich zur Kontrollgruppe um 500% (rac. Amphetamin: 534%) [32, 33]. Im Vergleich zu Amphetamin traten keine kardiovaskulären Effekte auf (Blutdruckerhöhung; geprüft am isolierten Meerschweinchenherz sowie an anästhesierten Hunden). Die für Mäuse minimale letale Dosis von *S*-**31** war dreimal höher als die von rac. Amphetamin. Die beiden Forscher *Cavallito* und *Gray* zeigten in einem Patent von 1970, dass die *N*-Formylierung von *R*-Amphetamin eine anorektisch recht wirksame Verbindung liefert (*R*-**31**; 2.5–5mg/kg, Hunde, p.o.); *R*-**31** zeigte dabei keine ZNS-Stimulierung (2.5–10mg/kg, Hunde, p.o., sowie Mäuse, i.p.) [34]. Das Enantiomer *S*-**31** – ausgehend von *S*-Amphetamin – erwies sich im Vergleich zu *R*-**31** als nur leicht potenter bezüglich der anorektischen Wirkung; dagegen blieb die von Amphetamin her bekannte ZNS-Stimulierung weitgehend erhalten [34]. Den pharmazeutischen Markt hat Formetorex (**31**) nie erreicht; hingegen macht es nach wie vor Karriere als chemisches Verunreinigungsprodukt (*Leuckart*-Reaktion) in illegalen Amphetamin- und Methamphetaminproben [35-37].

Mit der *N*-Acetylierung (*N*-Acetylamphetamin; **32**) erfolgt eine sehr effektive Ausschaltung der von Amphetamin bekannten gesteigerten lokomotorischen Aktivität [26]. *Fristrom* et al. präsentierten die Untauglichkeit von *N*-Acetylamphetamin (**32**), in Ratten den Blutdruck zu erhöhen; im Gegensatz zu Amphetamin wurde dieser durch **32** sogar leicht gesenkt [27]. *N*-Acetylamphetamin (**32**) wurde zusammen mit *N*-Formylamphetamin (**31**) und weiteren *N*-Acylmethamphetamin-Derivaten als Pyrolyseprodukte im Rauch von mit Tabak vermischtem Methamphetamin gefunden [28].



31



32

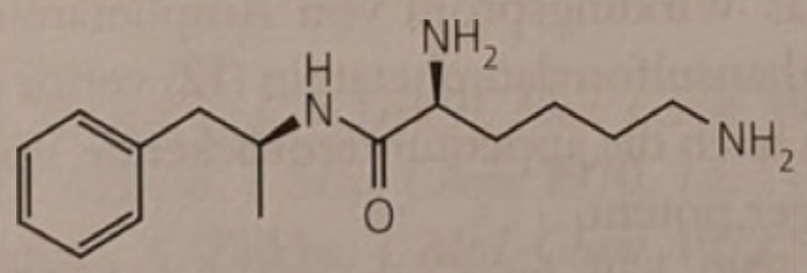
Trotz all den Versuchen, das Wirkprofil von Amphetamin durch Retardierung mit Hilfe von Polymeren, Stärke oder Umwandlung in andere funktionelle Gruppen zu verbessern, konnte sich diese Technik nicht durchsetzen. Retardierungsformulierungen, wie Adderall XR® (extended release), setzen racemisches sowie enantiomerenreines Amphetamin aus verschiedenen Salzformen kontinuierlich frei und werden primär zur Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) und Narkolepsie verschrieben (siehe Kapitel 2).

Eine spektakulär einfache Erfindung hat die Firma *New River Pharmaceuticals* in den Jahren 2005 und 2006 patentiert [29, 30]. In diesen Dokumenten sind die Herstellung sowie die Bioverfügbarkeit von missbrauchresistenten Amphetamin-Prodrugs beschrieben. Die Erfinder stellten Amide aus Amphetamin und diversen Aminosäuren her, wobei sich das Derivat (+)-*S*-Lysinyl-(+)-*S*-Amphetamin (**33**) als optimal erwies. Später erhielt **33** den Namen Lisdexamfetamin, und nach einer Zulassungsstudie 2008 gab die FDA grünes Licht für die Marktzulassung (Handelsname Vyvanse®). Es wird seither zur Behandlung des Aufmerksam-

keitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) eingesetzt. Die Firma *New River Pharmaceuticals* wurde von *Shire Pharmaceuticals* kurz vor Marktzulassung aufgekauft. Die Pharmakokinetik und orale Bioverfügbarkeit wurden u.a. in einer einarmigen Open-Label-Studie in gesunden Erwachsenen erprobt, und das multidosierte pharmakokinetische Profil deckte sich mit dem von Release-Formulierungen (z.B. Adderall XR®). Durch diesen beachtenswerten Kunstgriff (Amid-Struktur) bleibt die orale Bioverfügbarkeit von Amphetamin bei therapeutischen Dosierungen erhalten, jedoch wird bei Erhöhung der Dosierung von Lisdexamfetamin (**33**) die Bioverfügbarkeit substanziell reduziert. Das Missbrauchspotenzial wird auf diese Weise stark verringert, denn je höher die oral eingenommene Lisdexamfetamin-Menge anfällt, desto weniger Amphetamin wird enzymatisch im Organismus freigesetzt. Es wird vermutet, dass der Hydrolyseprozess im gastrointestinalen Trakt an eine natürliche Grenze stößt und überschüssiges Lisdexamfetamin unverändert ausgeschieden wird.

Weiter erfolgt durch intravenöse oder nasale Applikation sowie durch Rauchen von Lisdexamfetamin (**33**) keine signifikante Hydrolyse, so dass selbst durch derartige Missbrauchs-Konsumformen kein Amphetamin entsteht und so die Stimulation ausbleibt. Die Patentinhaber vermuten, dass diese Prodrugs von Amphetamin allgemein keine intrinsische Aktivität haben, denn durch diese chemische Modifikation besitzt das Molekül Lisdexamfetamin (**33**) einerseits eine hohe Polarität, die verhindert, dass es die Blut-Hirn-Schranke passiert [29, 30]. Andererseits wird eine stark erniedrigte Affinität zu den Monoamin-Transportern (DAT und NET) vermutet; die Affinität zu diesen Transportern wird für die euphorische Wirkung von Amphetamin verantwortlich gemacht (siehe Kapitel 2.3.2).

Der Idee, Amphetamin durch chemische Hydrolyse von Lisdexamfetamin (**33**) freizusetzen, erteilen die Patentinhaber eine Absage. Sie zeigen zwar, dass durch Säuren (z.B. konz. HCl oder H_2SO_4) und Basen (z.B. NaOH oder K_2CO_3) teilweise eine Hydrolyse erzielbar ist, die dabei entstehenden Zersetzungsprodukte sowie auch die aufwändige Isolation diesen Weg jedoch einschränken. Auch kommerzielle Putzmittel, die Enzym-Mischungen enthalten, wurden getestet. Das effektivste vermochte nach 24 Stunden nur gerade 7% Lisdexamfetamin (**33**) hin zu Amphetamin zu hydrolysieren. Auch reine Enzyme vermochten nach 24 Stunden maximal 24% Amphetamin freizusetzen.

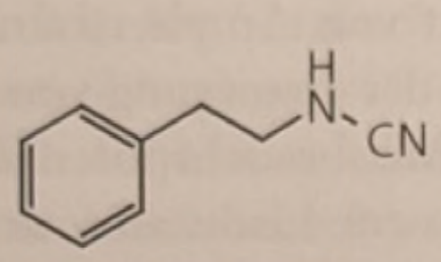


33

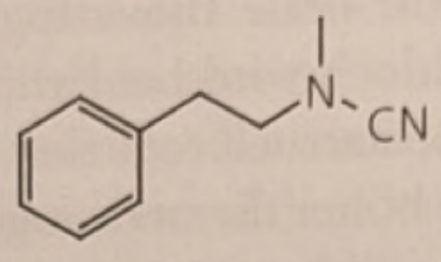
Lisdexamfetamin

Das Einbringen einer Nitril- resp. Cyano-Gruppe in biologisch aktive Amine wurde ebenfalls untersucht. *Smissman* et al. testeten unter anderem die Verbindungen *N*-Cyanophenethylamin (**34**), *N*-Cyano-*N*-methylphenethylamin (**35**) und *N*-Cyanoamphetamin (**36**) auf ihre biologische Aktivität [31]. Grund für ihr Unternehmen war die Entdeckung einer *N*-Cyanoverbindung, die unerwünscht in einer Abbaureaktion eines Naturstoffs anfiel. Solche organischen Cyanamid-Derivate zeigten unerwartet interessante Eigenschaften, so dass die Idee aufkam, den diversen Phenylalkylaminen ebenfalls diese Cyano-Gruppe aufzusetzen. Die Derivate können in einer tautomeren Carbodiimid-Struktur auftreten. Die Substanzen

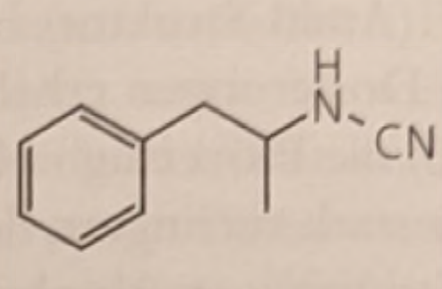
waren sehr unstabil und mussten daher umgehend getestet werden. Substanz **35** zeigte an den Versuchstieren in Dosen von 10 und 100mg/kg (i.p.) keine auffallenden Effekte. Verbindung **36** erzeugte keine Erhöhung der Lokomotion, jedoch wurde eine Exophthalmie (Vortreten des Augapfels aus der Augenhöhle) festgestellt.



34



35



36

Zusammenfassung

Die frühe Euphorie über die vielfältigen Eigenschaften von Amphetamin (siehe Kapitel 2) flaute nach und nach ab, als man zu realisieren begann, dass Amphetamin zu viele und zu starke, nicht tolerierbare Begleiterscheinungen mit sich bringt. Man hat dennoch an dessen Grundstruktur festgehalten und erhoffte sich, durch gezielte Modifikation die wünschenswerten Wirkungen beizubehalten oder gar zu verstärken und dabei die starken Nebenwirkungen zu reduzieren. Das Anbringen von Heteroatomen oder -gruppen stellt eine der Möglichkeiten dar, und diese führte zu einer Reihe verschiedener Wirkstoffe.

Durch Arylalkylhydrazine erlangte man Substanzen, die potente MAO-Inhibitoren sind. Im Gegensatz zu ihren direkten Arylalkylamin-Kontrahenden senken z. B. die beiden Hydrazin-Derivate Phenelzin (**1**) und Pheniprazin (**2**) eher den Blutdruck, die metabolische Stabilität ist erhöht, und sie zeigen nicht die appetitunterdrückende Wirkung. Phenelzin (**1**) wird unter dem Namen Nardil® vermarktet und dient zur Behandlung von Depressionen, Panikattacken und Zwangsstörungen.

Mittels Derivatisierung zu Sulfonamiden, Dithiocarbamaten oder Thioureaten sowie Carbamat-Estern konnte das Wirkungsprofil von Amphetamin ebenfalls deutlich modifiziert werden. *N*-Trifluormethansulfonylamphetamin (**12**) verlor die meisten Verhaltenseffekte von Amphetamin, jedoch blieb die appetitunterdrückende Wirkung fast gänzlich erhalten, wenn auch bedeutend weniger potent.

N-Hydroxyamphetamin (**18**) hält im Gegensatz zu *N*-Methoxyamphetamin (**19**) das Wirkspektrum von Amphetamin weitgehend bei. Durch das *N*-Acylieren von Amphetamin konnten die stimulierenden Wirkungen sowie die Pressoreffekte effizient eliminiert werden (*N*-Acetylamphetamin; **32**).

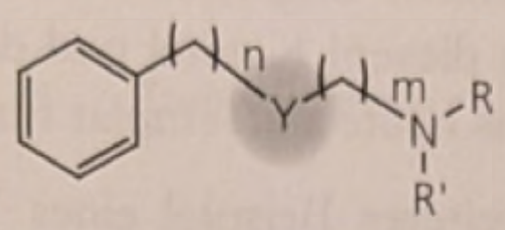
Das chemische Anbinden biologisch aktiver Arylalkylamine an Träger wie Stärke oder Polymere kann eine Verzögerung der Wirkung hervorbringen. Trotzdem war bisher keines der untersuchten Derivate für eine medizinische Nutzung geeignet. Eine ähnliche Methode hat sich jedoch mit dem Derivat Lisdexamfetamin (Vyvanse®, **33**) durchgesetzt. (+)-*S*-Amphetamin ist mit der Aminosäure L-Lysin acyliert und wird erst im Körper enzymatisch freigesetzt. Die langsame, kontinuierliche Amphetamin-Abgabe bekämpft die Symptome von ADHS und verunmöglicht zugleich den Missbrauch: Bei Erreichen der Enzymsättigung stößt die Freisetzung von Amphetamin an ihre Grenzen, und die Einnahme von höheren Mengen führt so lediglich zur Ausscheidung von unverstoffwechseltem Lisdexamfetamin (**33**).

Literatur

[1] G. Benoit, D. Bovet. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1942**, *136*, 356.
[2] E. A. Zeller, J. Barsky, J. R. Fouts, F. A. Kirchheimer, L. S. V. Orden. *Experientia* **1952**, *8*, 349.
[3] E. A. Zeller, J. Barsky. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **1952**, *81*, 459.
[4] J. H. Biel, A. E. Drukker, T. F. Mitchell, E. P. Sprengeler, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, A. Horita. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2805.
[5] S. Mohammed, H. F. Hardman, A. C. Yard. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1967**, *156*, 221.
[6] L. Buchel, J. Levi. *Anesthesie, Analgesie, Reanimation* **1960**, *17*, 289.
[7] T. Mineshita. *Shionogi Kenkyusho Nenpo* **1964**, *14*, 58.
[8] W. A. Cristofoli, G. B. Baker, R. T. Coutts. *Proceedings of Western Pharmacology Society* **1982**, *25*, 129.
[9] J. Lederer. *Louvain Medical* **1968**, *87*, 521.
[10] A. C. Swann, C. L. Bowden, A. J. Rush, H. Rhoades, R. Rose, R. Kobes. *J. Clin. Psychopharmacol.* **1997**, *17*, 78.
[11] K. F. McKenna, G. B. Baker, R. T. Coutts, A. J. Greenshaw. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 832.
[12] M. B. Parent, S. Master, S. Kashlub, G. B. Baker. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 57.
[13] J. Buigues, J. Vallejo. *J. Clin. Psychiatry* **1987**, *48*, 55.
[14] M. M. Fichter. *Nervenarzt.* **1993**, *64*, 21.
[15] R. Sandyk, R. P. Iacono. *Int. J. Neurosci.* **1987**, *35*, 243.
[16] E. Gomez-Gil, J. M. Salmeron, A. Mas. *Ann. Intern. Med.* **1996**, *124*, 692.
[17] A. Lespagnol, M. Debaert, M. Devergnies. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, *12*, 2744.
[18] A. Lespagnol, R. Hazard, P. Mouille, M. Debaert. *Therapie* **1966**, *21*, 175.
[19] W. O. Foye, J. N. Sane. *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 923.
[20] C. S. Venugopalan, H. J. Jenkins. *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 681.
[21] K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier GmbH: München, D, 2005.
[22] A. L. Green, R Fielden, D. C. Bartlett, M. J. Cozens, R. J. Eden, D. W. Hills. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1006.
[23] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 100.
[24] A. J. Verbiscar, L. G. Abood. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1176.
[25] B. Z. Weiner, M. Tahan, A. Zilkha. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 410.
[26] M. Marvola. *Acta Pharm. Toxicol.* **1976**, *38*, 474.
[27] S. Fristrom, M. Marvola, E. Klinge, J. Halmekoski. *Acta Pharm. Toxicol.* **1977**, *40*, 247.
[28] M.-R. Lee, J. Jeng, W.-S. Hsiang, B.-H. Hwang. *J. Anal. Toxicol.* **1999**, *23*, 41.
[29] T. Mickle, S. Krishnan, J. S. Moncrief, C. Lauderback. Pharmaceutical compositions for prevention of overdose or abuse. WO2005032474, 2005.
[30] T. Mickle, S. Krishnan, B. Bishop, J. S. Moncrief, C. Lauderback, R. Oberlender, T. Piccariello. Preparation and bioavailability of abuse-resistant amphetamine prodrugs. WO2006121552, 2006. .
[31] E. E. Smissman, A. C. Makriyannis, E. J. Walaszek. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 640.
[32] S. L. Shapiro, I. M. Rose, L. Freeman. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6065.
[33] S. L. Shapiro, L. Freedman. d-α-Methylphenethyl amides. GB814570, 1959.

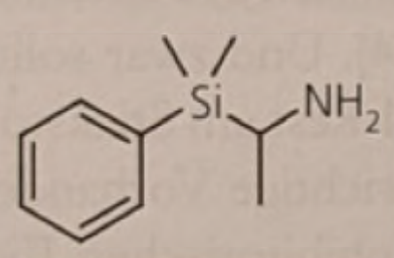
[34] C. J. Cavallito, A. P. Gray. Method for reducing appetite with L-(+)-*N*-formyl-1-phenyl-2-aminopropane. US3489840, 1970.
[35] M. Lambrechts, K. E. Rasmussen. *Bull. Narc.* **1984**, *36*, 47.
[36] V. Kunalan, N. N. Daeid, W. J. Kerr, H. A. S. Buchanan, A. R. McPherson. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 7342.
[37] V. Kunalan, W. J. Kerr, N. Nic Daeid. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 5744.

3.4. Phenylalkylamine mit in die Seitenkette inkorporierten Heteroatomen

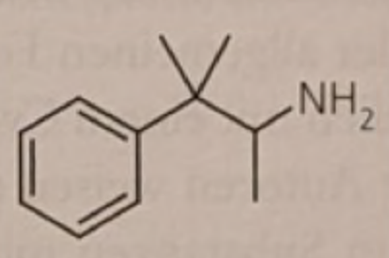


Chemiker synthetisierten 1964 ein Silicium-Analog von einem sympathomimetischen Amin, um die Wirkung von Silicium auf die physiologischen Eigenschaften zu untersuchen [1]. Die Silicium-Kohlenstoffbindung (Si-C) ist länger als die C-C-Bindung. Man erwartet nebst einer veränderten Geometrie auch eine unterschiedliche Basizität des Stickstoffs, da Silicium weniger elektronegativ als Kohlenstoff ist. Tatsächlich wurde für **1** ein pK_a-Wert von 10.26 gemessen und für **2** betrug der pK_a-Wert 9.73.

Die phantasielose LD_{50}-Bestimmung ist ein typisches Merkmal früherer Forschungsmethoden, bei denen mangels Alternativen zur Bestimmung pharmakologischer Werte für neue Substanzen erst einmal die LD_{50}-Werte bestimmt wurden. Substanz **1** weist eine LD_{50} von 105–113mg/kg und Substanz **2** eine vergleichbare LD_{50} von 102–107mg/kg auf (i.p., Maus). Des Weiteren zeigen das Elektrokardiogramm (EKG) und die Elektroenzephalografie (EEG) „qualitative Ähnlichkeiten" [1].

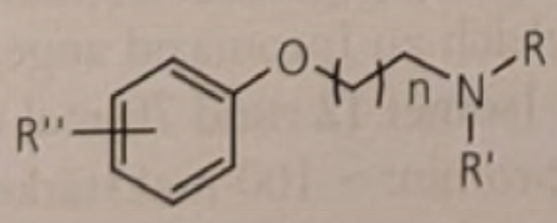


1

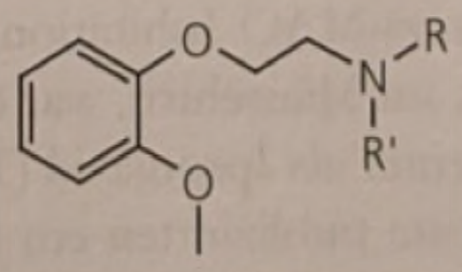


2

Über hundert Aryloxyalkylamin-Derivate der generellen Formel **3** wurden 1965 von *Pfizer* synthetisiert und mit biologischen Daten versehen [2]. Die Forschenden untersuchten die Verbindungen auf ihre kardiovaskulären Effekte und kamen in ihren ausführlichen Studien zur Struktur-Aktivitätsbeziehung zum Schluss, dass ein 2-Methoxysubstituent als essenziell gilt, um ein Maximum an blutdrucksenkender Wirkung zu erhalten (Struktur **4**).



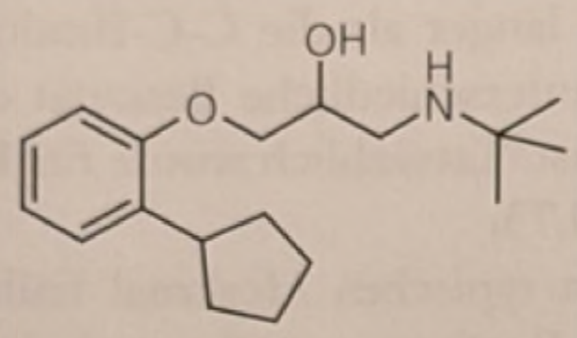
3



4

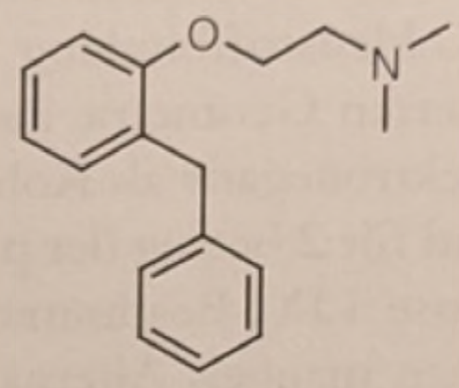
Strukturell erinnern diese Verbindungen an die klassischen Betablocker, wie beispielsweise Penbutolol (**5**). Solche Verbindungen, die ausführlicher im Kapitel 6.1.2 beschrieben sind, ermöglichen effizient eine mehr oder weniger unselektive Blockade der β-Rezeptoren und werden zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck und/oder zur Senkung der Herzfrequenz sowie Erregbarkeit des Herzens eingesetzt. Diese Kombination beider Strukturelemente, der Phenoxyalkylamine aus diesem Kapitel und der Hydroxy-funktionalisierten Seitenkette aus Kapitel 3.5, hat sich bis heute als Templat für β-Blocker durchgesetzt.

Phenyltoloxamin (**6**) ist ein weiteres Beispiel eines Vertreters der Phenoxyalkylamin-Substanzklasse. Als Antihistaminikum und Anticholinergikum wird es wegen seiner zusätzlichen analgetischen, sedierenden und spasmolytischen Eigenschaften in Kombination mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) als Grippemittel verwendet [3].



5

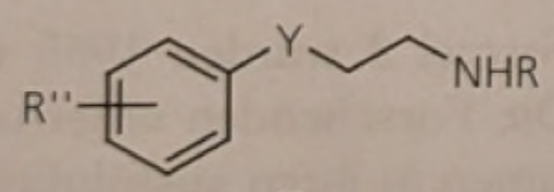
Penbutolol



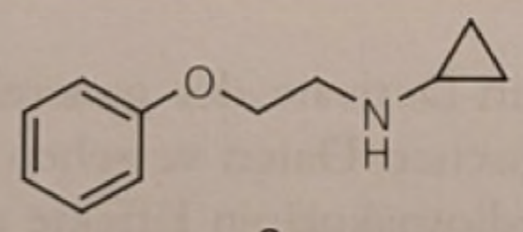
6

Phenyltoloxamin

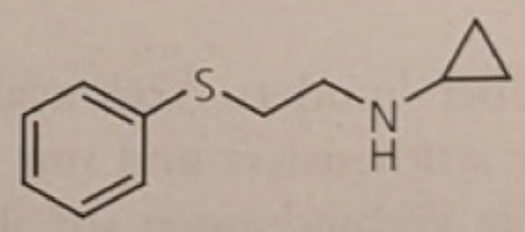
In einem andern Zusammenhang interessierten sich Forschende der Firma *Eli Lilly* für die Strukturklasse mit der allgemeinen Formel **7** [4]. Und zwar sollten diese Verbindungen, wie **8** und **9** – im Speziellen mit einem Cyclopropyl-Rest am Stickstoff versehen – als MAO-Inhibitoren dienen. Die Autoren weisen auf das wichtige Vorhandensein einer solchen Cyclopropylgruppe hin, um Substanzen mit MAO-inhibitorischen Eigenschaften zu erhalten (vgl. Tranylcypromin (**11**), siehe auch Kapitel 3.11).



7



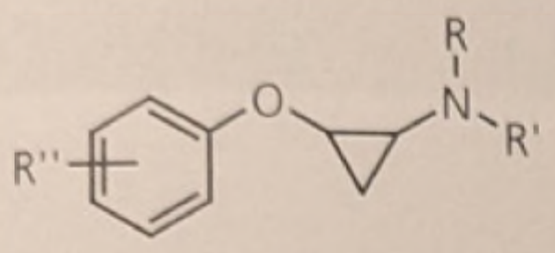
8



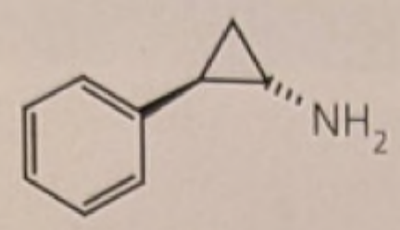
9

Aus dem Hause *Hoffmann-La-Roche* stammen weitere 40 Substanzen, wobei der MAO-Hemmer Tranylcypromin (**11**) als Leitstruktur diente [5]. Für die Strukturisomerie *cis*/*trans* wurden z.B. die *In-vitro*-MAO-Inhibition im Vergleich zu Iproniazid angegeben. Je nach gemessenem Ort, z.B. im Mäusehirn, war das *trans*-Isomer **12** rund 70-mal und das *cis*-Isomer **13** über 30-mal potenter als Iproniazid (Tranylcypromin: ~ 100-mal stärker als Iproniazid).

Die gleichen Leute publizierten ein Jahr später das entsprechende Methylderivat **14** [6]. Interessanterweise erwies sich diese Substanz als inaktiv, sowohl *in vivo* wie auch *in vitro* (Ratten). Da die Verbindung **14** drei Chiralitätszentren besitzt, existieren theoretisch 3^2, also 9 Stereoisomere, die sehr unterschiedlich ausgeprägte Wirkungen haben könnten.

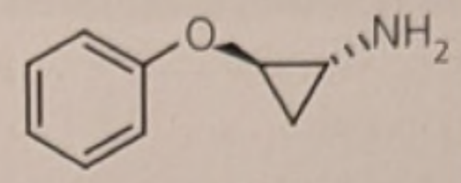


10

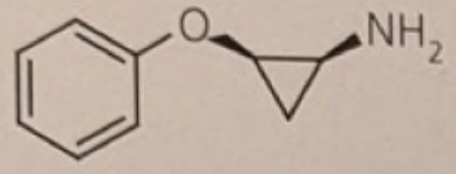


11

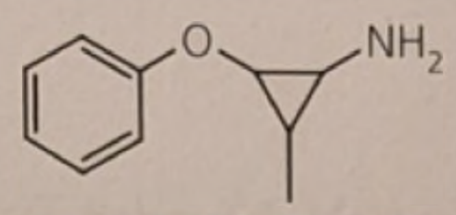
Tranylcypromin



12



13



14

Zusammenfassung

Aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem pharmakologisch erfolgreichen Betablocker-Grundgerüst wurden vor allem Mitte der 1960er Jahre zahlreiche Phenoxyalkylamine auf ihre kardiovaskulären Effekte, aber auch auf MAO-hemmende Eigenschaften untersucht. Für blutdrucksenkende Eigenschaften gilt dem Substituenten in der 2-Position ein besonderes Augenmerk (siehe Kapitel 6.1.2). Um die MAO zu inhibieren, erwies sich eine Cyclopropylgruppe am Stickstoff oder auch in der Seitenkette als wichtig (siehe auch Exkurs zu Aminoxidasen).

Literatur

[1] R. J. Fessenden, M. D. Coon. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 561.

[2] J. Augstein, W. C. Austin, R. J. Boscott, S. M. Green, C. R. Worthing. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 356.

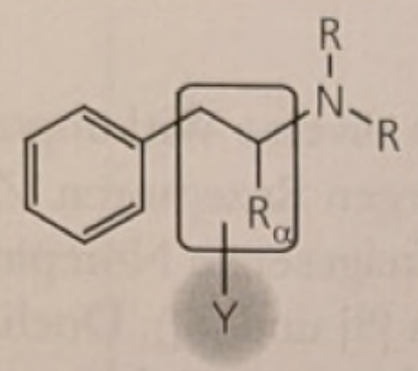
[3] A. Sunshine, I. Zighelboim, A. De Castro, J. V. Sorrentino, D. S. Smith, R. D. Bartizek, N. Z. Olson. *J. Clin. Pharmacol.* **1989**, *29*, 660.

[4] J. Mills, R. Kattau, I. H. Slater, R. W. Fuller. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 95.

[5] J. Finkelstein, E. Chiang, J. Lee. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 432.

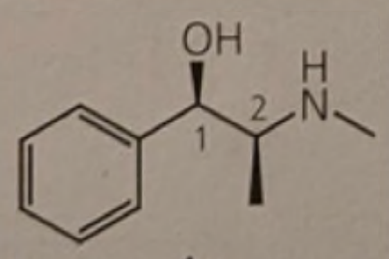
[6] J. Finkelstein, E. Chiang, J. Lee. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 440.

3.5. Phenylalkylamine mit Heteroatomen an der Seitenkette



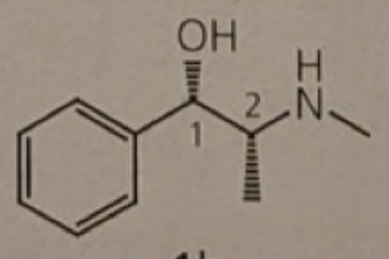
Das Einfügen von Heteroatomen wie Sauerstoff, Schwefel, Halogenen oder eines weiteren Stickstoffs an der Seitenkette ermöglicht wiederum einen Zugang zu einer Vielzahl neuer Verbindungen. Das wohl bekannteste Derivat ist das natürlich vorkommende Ephedrin (**1a**), das chemisch betrachtet zu den Phenylpropanolamin-Derivaten gehört. Ephedrin (**1a**) stellt das Hauptalkaloid der chinesischen Droge *Ephedra* oder *Ma-Huang* dar und kommt außer in *Ephedra*-Arten unter anderem auch im Eisenhut, in der Beereneibe sowie im Kath-Strauch *Catha edulis* vor [1]. Es wurde erstmals im Jahre 1885 durch *Nagayoshi Nagai* aus *Ephedra vulgaris* isoliert. Ephedrin (**1a**) ist ein orales Sympathikomimetikum: es wirkt blutdrucksteigernd, herzstimulierend, bronchienerweiternd und appetithemmend. Daher wird es gegen Hypotonie (Abb. 1), chronische Bronchitis, Asthmaanfälle und zur Abschwellung der Schleimhäute bei Schnupfen eingesetzt. Weiter wurde die appetithemmende Wirkung ausgenutzt. In der Natur tritt nur [1*R*,2*S*]-(–)-Ephedrin (**1a**) auf. Sein Enantiomer [1*S*,2*R*]-(+)-Ephedrin (**1b**) wird synthetisch hergestellt.

Das natürlich vorkommende Enantiomer **1a** entfaltet in Dosen von 20–60mg eine stimmungsaufhellende und euphorisierende Wirkung, die von deutlich erhöhter Wachheit begleitet ist und zwei bis acht Stunden anhalten kann [2]. Die peripheren Wirkungen äußern sich bei höheren Dosierungen als Kribbeln auf der Haut sowie stellenweise Bildung von Gänsehaut (pilomotorischer Reflex), und auch starkes Herzklopfen wird beobachtet. Das synthetische Enantiomer **1b** zeigt eine wesentlich schwächere Wirkung [2].



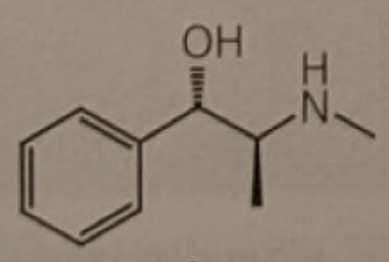
1a

[1*R*,2*S*]-(-)-Ephedrin



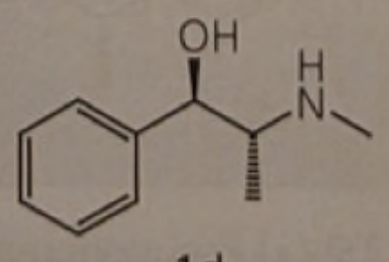
1b

[1*S*,2*R*]-(+)-Ephedrin



1c

[1*S*,2*S*]-(+)-Pseudoephedrin



1d

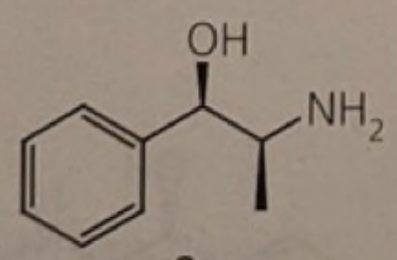
[1*R*,2*R*]-(-)-Pseudoephedrin

Im Jahre 1938 zeigten *Jacobsen* et al. an Mäusen die relative Weckwirkung von Ephedrin (**1a**) zu Amphetamin. Diese betrug nur 0.05 bis 0.1 [3]. 1962 zeigten *Van der Schoot* et al., dass Ephedrin (**1a**) die motorische Aktivität in Mäusen (i.p.) relativ zu Amphetamin nur um 8% erhöhen konnte [4].

Die Phenylpropanolamine haben diverse Wirkungsmechanismen, einerseits eine direkte agonistische Aktivität an den adrenergen Rezeptoren. Zum anderen äußern sich „indirekte" Effekte, wobei das via Transporter freigesetzte Norepinephrin (NE) die adrenergen Rezeptoren stimuliert (zusammengefasst in [5] und [6]). Doch die Untersuchungen von *Rothman* et al. führten zur Annahme, dass ephedrinartige Substanzen ihre Wirkung primär durch Substrat-Aktivität an NE-Transporter entfalten [6]. Diese Verbindungen wiesen viel tiefere, wenn nicht sogar vernachlässigbare Affinitäten an den adrenergen α- und β-Rezeptoren auf. Dies deutet darauf hin, dass solche Verbindungen ihre pharmakologischen Effekte primär durch eine Freisetzung von NE ausüben. Am Serotonin-Transporter scheinen diese Verbindungen schwach oder inaktiv zu sein [6].

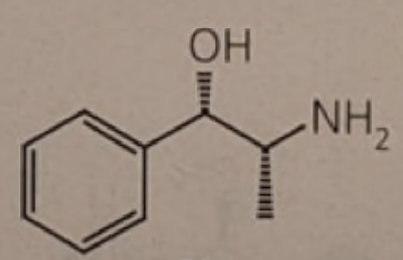
Unter den Pseudoephedrinen versteht man die Diastereomere **1c** und **1d** der beiden Enantiomere **1a** und **1b** [1]. Die [1*S*,2*S*]-(+)-Form **1c** liegt natürlich vor, die [1*R*,2*R*]-(–)-Form **1d** wird hingegen synthetisch gewonnen. [1*S*,2*S*]-(+)-Pseudoephedrin (**1c**) ist in zahlreichen Nasenabschwellmitteln enthalten (Abb. 2). Es wird auch für die (illegale) Synthese von *S*-Methamphetamin verwendet; das Enantiomer **1d** würde das nahezu wirkungslose *R*-Methamphetamin ergeben (siehe auch Kapitel 3.1.1.1).

Das Entfernen der *N*-Methylgruppe der vier Ephedrin-Stereoisomere führt zu den vier stereoisomeren Norephedrinen **2a**-**d** (Das Präfix Nor stammt vermutlich aus dem Deutschen und steht unter anderem für N ohne Rest). Die [1*R*,2*S*]-(–)-Form **2a** wird als (–)-Norephedrin, die [1*S*,2*R*]-(+)-Form **2b** (+)-Norephedrin, die [1*S*,2*S*]-(+)-Form **2c** als (+)-Cathin oder (+)-Pseudonorephedrin und die [1*R*,2*R*]-(–)-Form **2d** als (–)-Cathin oder (–)-Pseudonorephedrin bezeichnet.



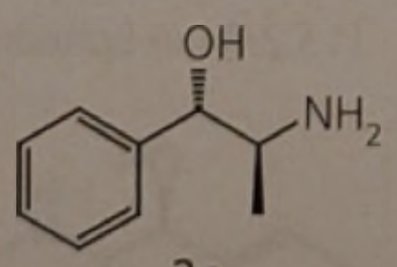
2a

[1*R*,2*S*]-(-)-Norephedrin



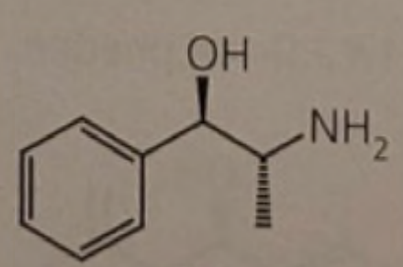
2b

[1*S*,2*R*]-(+)-Norephedrin



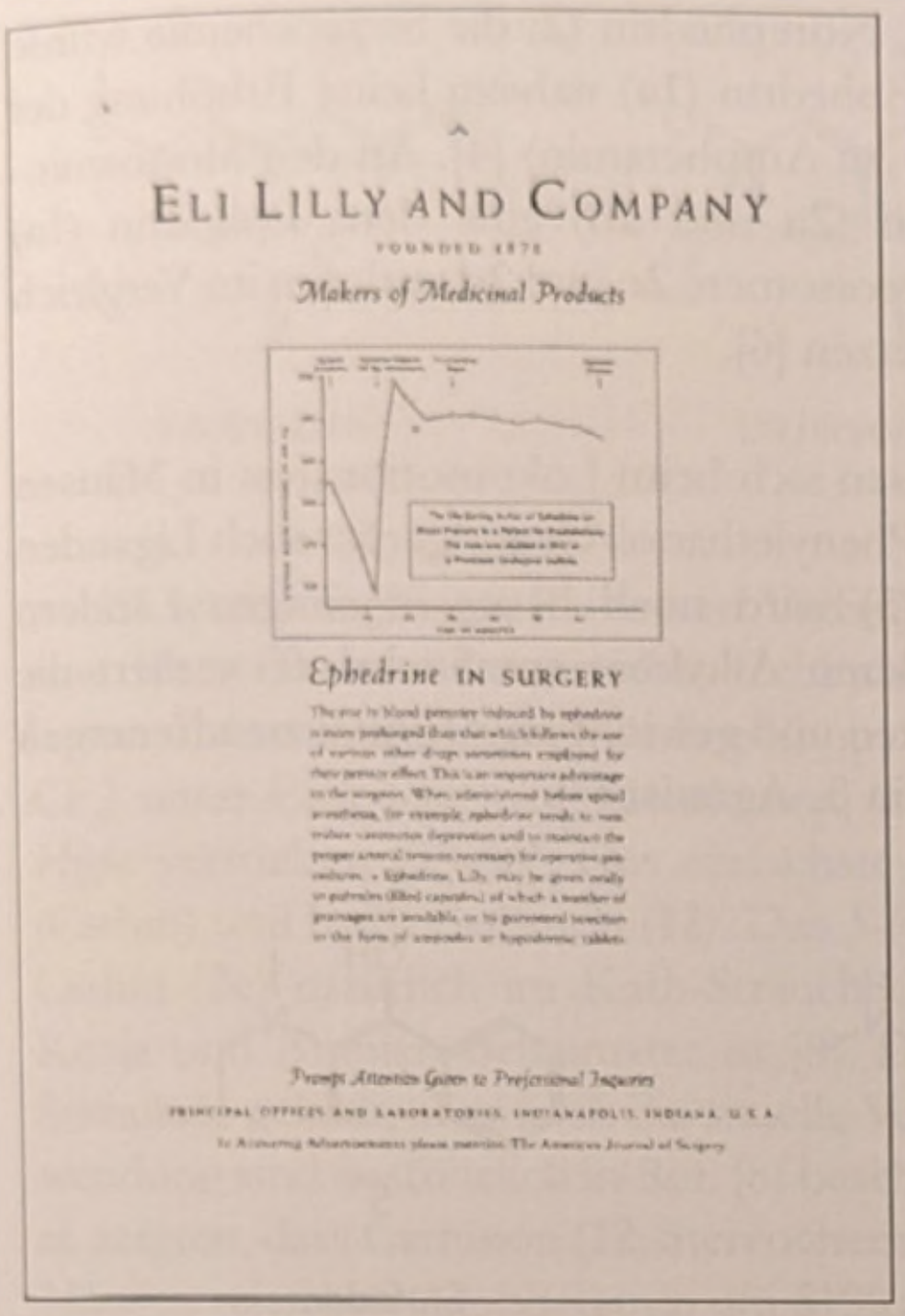
2c

[1*S*,2*S*]-(+)-Pseudonorephedrin
(= (+)-Cathin)



2d

[1*R*,2*R*]-(-)-Pseudonorephedrin
(= (-)-Cathin)


ELI LILLY AND COMPANY

FOUNDED 1876

Makers of Medicinal Products

Ephedrine IN SURGERY

Prompt Attention Given to Professional Inquiries

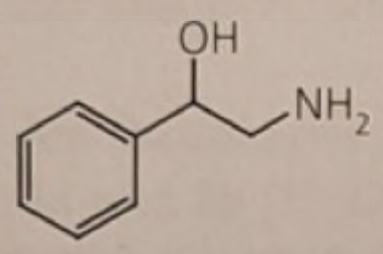
PRINCIPAL OFFICES AND LABORATORIES, INDIANAPOLIS, INDIANA, U. S. A.

Abb. 1. Eine frühe Werbung für Ephedrin in der Chirurgie, zwecks Erhöhung des Blutdruckes (1936, *Eli Lilly and Company*).

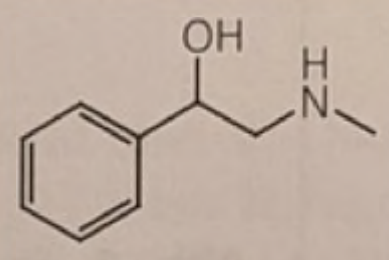
Abb. 2. Sudafed® (Pseudoephedrin Hydrochlorid). Werbeanzeige für ein Nasenabschwellmittel der Firma *Burroughs Wellcome* Co., um 1970.

Das *N*-Demethyl-Analog von Ephedrin (**1a**), Norephedrin (**2**; die Stereochemie wurde in der Publikation nicht angegeben) zeigte wie Ephedrin (**1a**) nahezu keine Erhöhung der Lokomotion in Mäusen (i.p., 4% Aktivität relativ zu Amphetamin) [4]. An den Monoamin-Transportern zeigten (+)- und (–)-Norephedrin (**2a** und **2b**) eine dem Ephedrin (**1a**) vergleichbare Aktivität [6]. Die beiden Cathin-Stereoisomere **2c** und **2d** verloren im Vergleich zu Amphetamin ihre Fähigkeit, Dopamin freizusetzen [6].

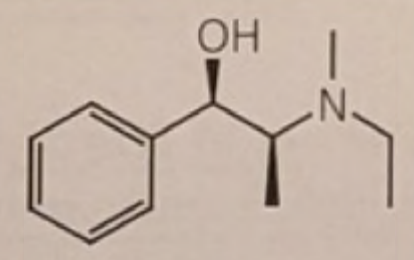
Die beiden Phenethyl-Analoga **3** und **4** erwiesen sich beim Lokomotionstest in Mäusen (i.p.) als inaktiv [4]. Prinzipiell kann man mit dem Phenylethanol-Grundgerüst auch Liganden für adrenerge Rezeptoren erhalten. Etafedrin (**5**) wird noch heute in einigen Ländern als Bronchodilator verwendet. Durch den größeren Alkylrest am Stickstoff verliert die Substanz die monoaminfreisetzenden Eigenschaften und gewinnt an Affinität zu adrenergen Rezeptoren. Im Falle von Etafedrin (**5**) entsteht ein β_2-Agonist [7].



3



4

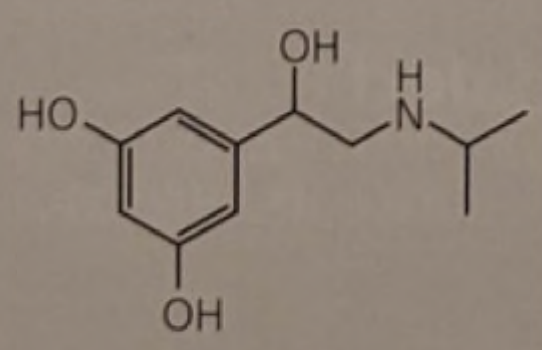


5

Etafedrin

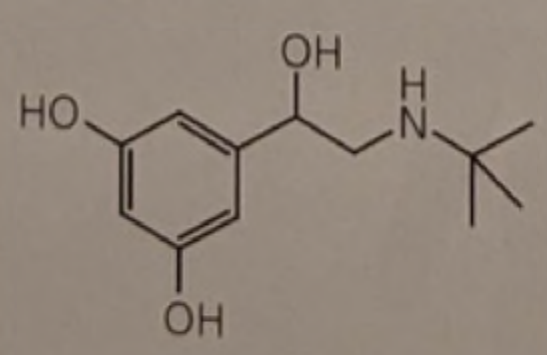
Das Konzept, sterisch anspruchsvolle Gruppen wie Isopropyl- oder *tert.*-Butyl-Gruppen am Stickstoff anzubringen, um dadurch Affinität zu β-adrenergen Rezeptoren zu erhalten, scheint tragfähig zu sein, aber keinen Einfluss auf die Funktionalität zu haben. So findet man eine Reihe adrenerger Agonisten mit diesem Grundgerüst, aber auch Antagonisten (β-Blocker, siehe auch Kapitel 6.1.2). Die Substituenten am Aromaten entscheiden letztendlich darüber, ob eine Substanz ein Agonist oder Antagonist ist. So fungieren Orciprenalin (**6**), Terbutalin (**7**) und Salbutamol (**8**) als β_2-Agonisten und werden als Bronchodilatoren bei Asthma verwendet. Die phenolischen HO-Gruppen verhindern die Penetration der Blut-Hirn-Schranke, weshalb keine zentralen Effekte erwartet werden können. Methoxamin (**9**) als α_1-Agonist erhöht vor allem den Blutdruck.

Dichlorisoprenalin (**10**) und Sotalol (**11**) sind Antagonisten von β-adrenergen Rezeptoren, also β-Blocker, die den Blutdruck senken. Sotalol (**11**) wird zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen sowie Hypertension verwendet.



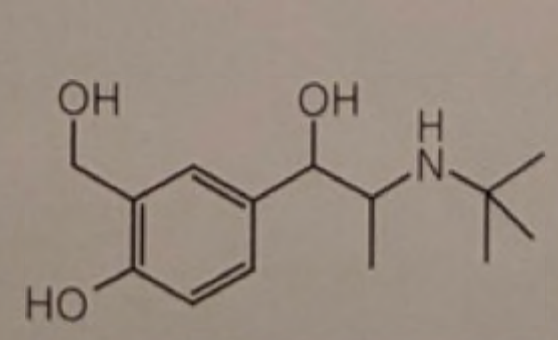
6

Orciprenalin



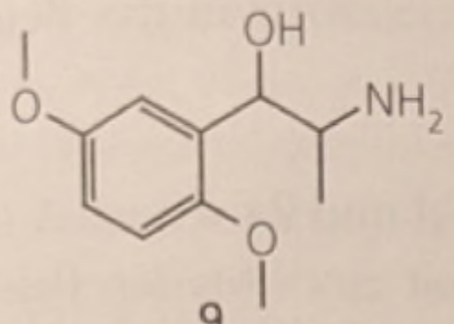
7

Terbutalin



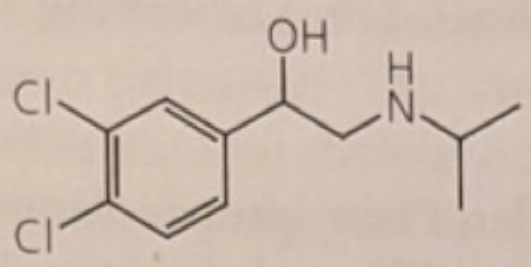
8

Salbutamol



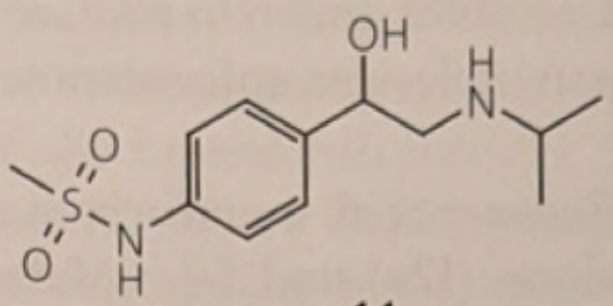
9

Methoxamin



10

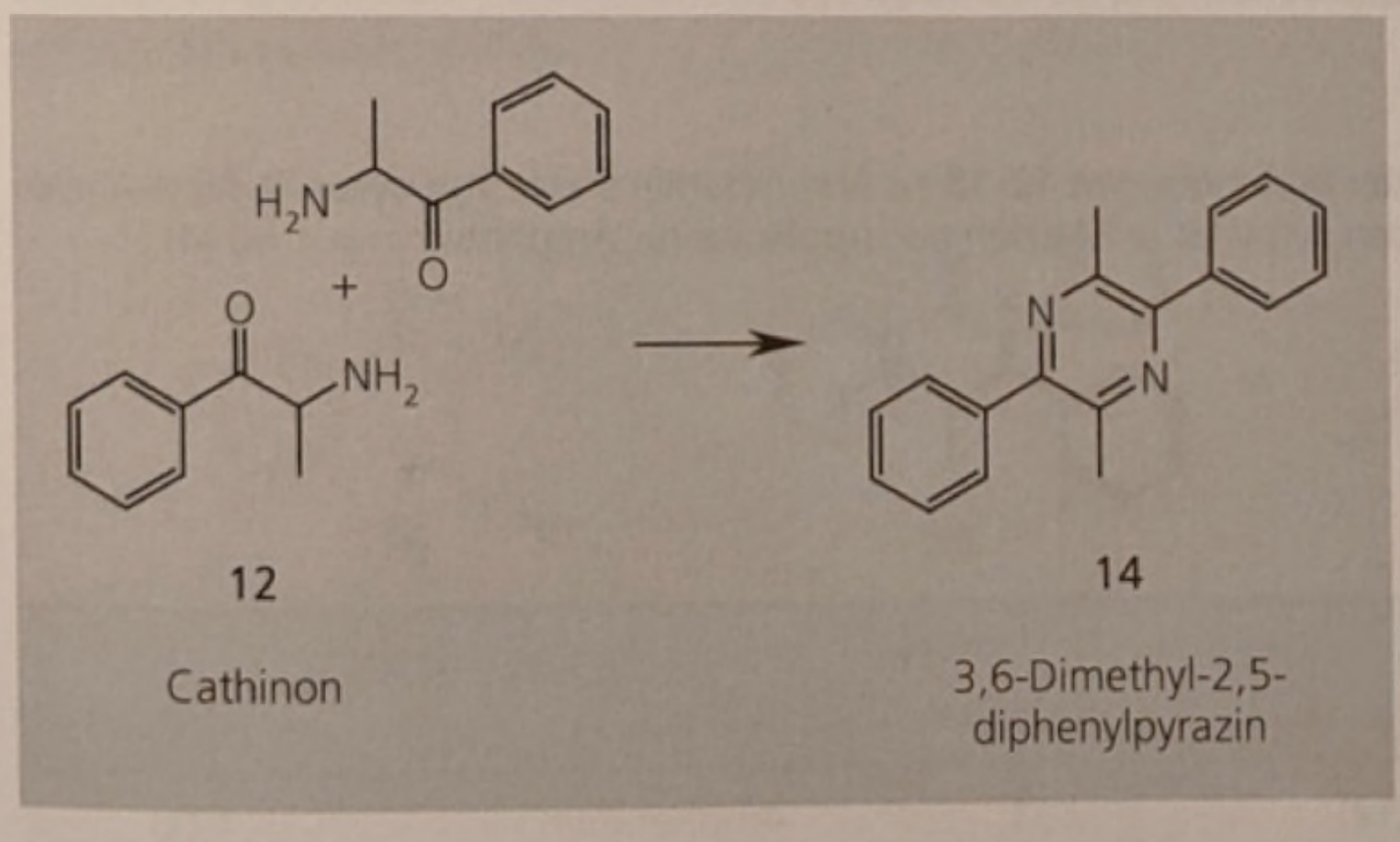
Dichloroisoprenalin



11

Sotalol

Es wurde auch eine Reihe von Verbindungen untersucht, die anstelle des Beta-Alkohols eine Keto-Funktion tragen (bk-Verbindungen oder Cathinone). Insbesondere wurden in letzter Zeit durch obskure Online-Shops diverse Aryl-substituierte Cathinone (z. B. F, Me, CF_3) unter Einbezug der Seitenketten- und *N*-Substituentenvariation als sogenannte *Legal Highs* vertrieben [35-38]. Das einfachste Analog ist die oxidierte Form von Norephedrin (Cathin) und heißt Cathinon (**12**). Das *S*-(-)-Enantiomer **12a** kommt zusammen mit (1*S*,2*S*)-Cathin (**2c**) natürlich im Kath-Strauch *Catha edulis* vor, der unter anderem in Äthiopien, Kenja und Arabien beheimatet ist [8]. Deren Blätter wurden und werden noch heute als Stimulans gekaut, aber auch die rituelle Verwendung ist weit verbreitet (Geschichte und Verwendung sind ausführlich in Ref. [8] beschrieben). Die Untersuchungen von *Van der Schoot* et al. zeigten, dass Cathinon (**12**; Stereochemie wurde nicht vermerkt) die Bewegungsaktivität in Mäusen relativ zu Amphetamin um 51% zu erhöhen vermag [4]. Dass Cathinon, der eigentliche Inhaltsstoff, für die stimulierende Wirkung der Pflanze verantwortlich ist, wurde erst 1981 entdeckt [8]. Allerdings dimerisieren primäre Amino-Ketone oxidativ unter basischen Bedingungen von selbst leicht zu Diphenylpyrazinen, wie beispielsweise **14** (Abb. 3) [9].



12

Cathinon

14

3,6-Dimethyl-2,5-diphenylpyrazin

Abb. 3. Cathinon (**12**) dimerisiert unter basischen Bedingungen innerhalb kurzer Zeit zum Pyrazin **14**.

Das Methyl-Analog von Cathinon (**12**) heißt Methcathinon (**13**; = oxidierte Form von Ephedrin). Methcathinon (**13a**) ist nach heutigem Wissen ein rein synthetisches Produkt, das auf einfache Weise aus dem Naturstoff Ephedrin (**1a**) hergestellt wird. Interessanterweise trat Methcathinon (**13a**) in der ehemaligen Sowjetunion als Rauschmittel auf und wurde als erstes 1982 in Leningrad identifiziert. Dort wurde der Begriff Ephedron verwendet. In den späten 1980er Jahren begann dann der Boom in den Vereinigten Staaten von Amerika; dort

wird es unter anderem als *Cat* bezeichnet. Die Verbindung wurde vielerorts in das Betäubungsmittelgesetz aufgenommen.

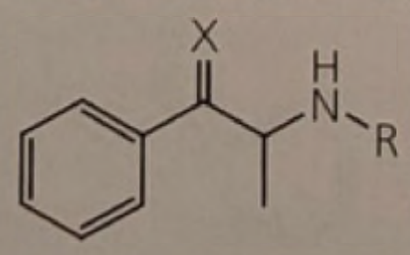
Rothman et al. untersuchten nebst den Phenylpropanolaminen **1a-d** und **2a-d** auch *S*-(–)-Cathinon (**12a**) und *S*-(–)-Methcathinon (**13a**) auf die Interaktion mit einer breiten Palette von Rezeptoren und Transportern [6]. Diese beiden Verbindungen wiesen eine im Vergleich zu den SERT-inaktiven ephedrinartigen Substanzen nur leicht erhöhte Substrat-Aktivität am Serotonin-Transporter auf. Im Gegensatz zu den ephedrinartigen Substanzen zeigten sie jedoch mit Amphetamin vergleichbare Werte für die Freisetzung von NE und DA.

Van der Schoot et al. zeigten 1962 in der umfangreichen Lokomotionsstudie an Mäusen (i.p.), dass Methcathinon (**13**) eine relative Wirkungstärke von 68% verglichen mit Amphetamin aufweist [4].

Weiter untersuchte seine Gruppe die Cathinon-Analoga **14-18** [4]. In Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die gesteigerte Lokomotion durch die jeweiligen Oxo-Verbindungen **14-18** gut mit derjenigen sauerstofffreier Verbindungen (*N*-Alkyl-Amphetamine) korreliert. Es geht auch hervor, dass die Wirkungsstärke mit zunehmender Größe des Stickstoff-Substituenten kontinuierlich abnimmt; lediglich eine Methylgruppe bringt eine Zunahme.

In einer Drug-Diskriminations-Studie mit *S*-Amphetamin trainierten Ratten (1mg/kg; ED_{50}= 0.33mg/kg) untersuchten *Dal Cason*, *Young* und *Glennon* 1997 die Struktur-Aktivitäts-Beziehung zwischen der Amphetamin- und der Cathinon-Grundstruktur [10]. Gemäß ihren Untersuchungen war Methcathinon (**13**; ED_{50}= 0.37mg/kg) ungefähr doppelt so potent wie Cathinon (**12**; ED_{50}= 0.71mg/kg). Dimethylcathinon (**19**; ED_{50}= 0.61mg/kg) befindet sich dazwischen und ist unerwartet potent, wenn zum Vergleich die Amphetamine hinzugezogen werden: *S*-*N*,*N*-Dimethylamphetamin (ED_{50}= 2.92mg/kg) ist mehr als achtmal weniger potent als *S*-Amphetamin (ED_{50}= 0.33mg/kg). ED_{50}-Werte wurden auch für *N*-Ethylcathinon (**14**; 0.77mg/kg) und *N*-Propylcathinon (**15**; 2.03mg/kg) bestimmt.

Tabelle 1. Relative Wirkstärke der Verbindungen **12-18** zu Amphetamin sowie von deren *N*-Alkyl-Analoga bezüglich der lokomotorischen Aktivität in Mäusen (i.v. Applikation). Amphetamin = 1.00 [4].

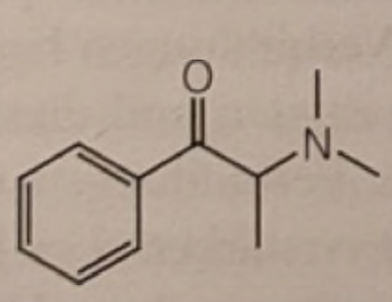


N-Substituent R	X = O		X = H, H	
	Verbindung	Rel. Wirkstärke	Verbindung	Rel. Wirkstärke
H	Cathinon (**12**)	0.51	Amphetamin	1.00
Me	Methcathinon (**13**)	0.68	Methamphetamin	1.68
Et	Ethcathinon (**14**)	0.52	Ethylamphetamin	0.60
Pr	**15**	0.15	Propylamphetamin	0.51
i-Pr	**16**	0.19	Isopropylamphetamin	nb[a)]
t-Bu	**17**	0.13	tert-Butylamphetamin	nb
Bu	**18**	0.08	Butylamphetamin	0.15

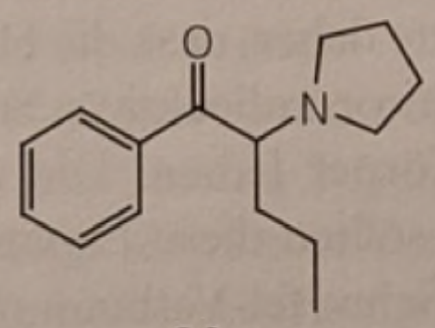
a) nicht bestimmt.

Verbindung **20** ist unter dem Namen α-Pyrrolidinopentiophenon oder α-PVP bekannt und wurde in den 1960er Jahren patentiert [11]. Viele Jahre später wurde es, nebst anderen Phenyl-substituierten Derivaten, von *Meltzer* et al. auf die Interaktion mit der Neurotransmitter-Wiederaufnahme untersucht, mit dem Ziel, ein Mittel zur Bekämpfung des Cocainmissbrauchs zu finden, d.h. ein Mittel, das den Ausstieg aus der Sucht erleichtert [12]. α-PVP (**20**) ist strukturell nahe verwandt mit Pyrovaleron (**21**; siehe Kapitel 6.3.6) und Prolintan (**22**; siehe Kapitel 3.2.1). Kompetitive Messungen ([^{125}I]RTI 55) zeigten, dass **20** nicht mit dem SERT (K_i> 10μM), jedoch mäßig mit dem NET (K_i= 200nM) und stark mit dem DAT (K_i= 34nM) interagiert [12]. Zum Vergleich der Affinitäten wurde Cocain herbeigezogen (NET K_i= 2150nM und DAT K_i= 430nM). Diese Substanzen erwiesen sich vor allem als Reuptake-Inhibitoren und nicht als Releaser. Wie sich am Methylendioxy-Analog MDPV (**23**, siehe auch Kapitel 7.5.7.3 und Kapitel 6.3.6 für weitere Cathinone) zeigt, gibt es Hinweise, dass derartige Verbindungen ein ähnliches Missbrauchspotenzial wie Cocain selbst aufweisen [12, 39].

Das Derivat Diethylpropion (Diethylcathinon; **24**) wies in der von *Van der Schoot* et al. im Jahre 1962 präsentierten umfangreichen Lokomotionsstudie eine relative Wirkungstärke von 68% verglichen mit Amphetamin auf (i.p., Mäuse) [4]. Es trägt auf dem Markt Namen wie Amphepramone®, Anorex®, Linea®, Nobesine®, Prefamone®, Regenon®, Tenuate®, und Tepanil® und wird in wenigen Ländern zur kurzzeitigen Behandlung von Fettleibigkeit verwendet (Abb. 4). Es wird davon ausgegangen, dass Diethylpropion (**24**) ein tiefes Missbrauchspotenzial aufweist. Allerdings steht Diethylpropion (**24**) im Verdacht, pulmonalarterielle Hypertonie (Lungenhochdruck, PAH) hervorzubringen [13] und neurotoxisch zu wirken [14]. Es gibt Hinweise, dass Diethylpropion (**24**) eine Prodrug von Ethcathinon (**14**) darstellt [34]. Diethylpropion (**24**) zeigte keine Affinitäten zu den Monoamin-Transportern, hingegen erwies sich der Metabolit Ethcathinon (**14**) als selektives Substrat des Norepinephrin-Transporters [34].

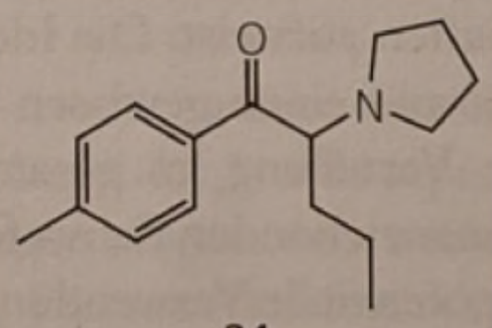


19



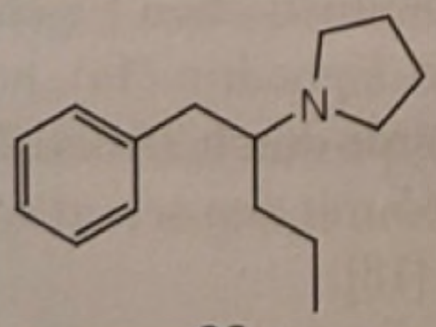
20

α-PVP



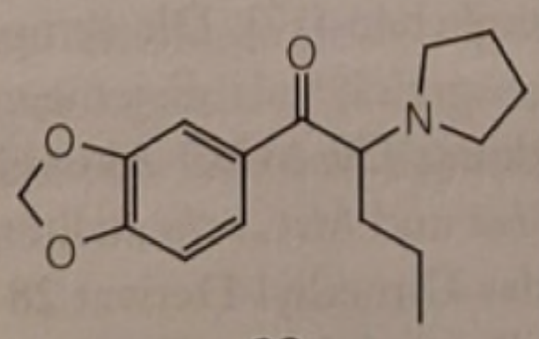
21

Pyrovaleron



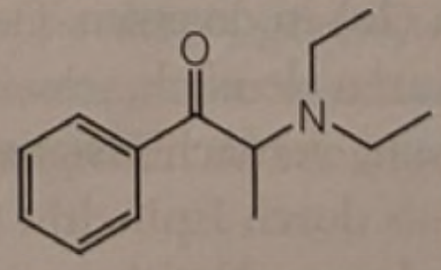
22

Prolintan



23

MDPV



24

Diethylpropion

Abb. 4. Ältere Werbung (1966) für das Schlankheitsmittel Tenuate® (Diethylpropion, **24**) der ehemaligen Firma *Richardson-Merrell*.

Die Hydroxy-Gruppe von Ephedrin (**1a**) wurde weiter zu thioanalogen Verbindungen modifiziert. *McCarthy* und *Ho* stellten 1961 in einer Arbeit, die in Zusammenarbeit mit der medizinischen Forschungs- und Entwicklungsabteilung der US-Armee entstand, 2-Mercapto-2-phenethylamin (**25**) her [15]. Sie versuchten eine Substanz zu erhalten, die radioprotektive Eigenschaften aufweist. Die Idee rührte daher, dass die Hydroxy-Verbindungen Epinephrin und Serotonin einen gewissen Schutz vor radioaktiver Strahlung zeigten und diese Amine eine gute Verteilung im gesamten Körper haben. Die analogen Verbindungen mit dem elektronenanziehenden Schwefel [16] sollten diese Eigenschaften verstärken. *Foye* berichtet über die potenzielle Verwendung von Schwefel-Verbindungen als radioprotektive Hilfsmittel (Schutz bei atomarem Angriff) [16]. Siehe dazu auch die *S*-Verbindungen im Kapitel 7.3.6.

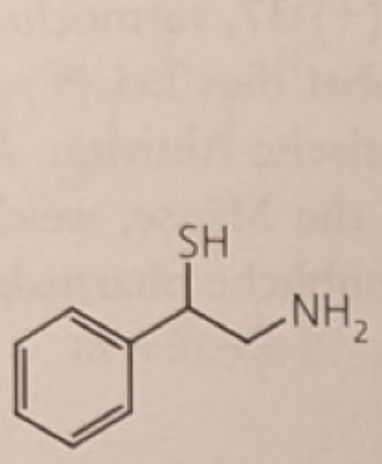
Die beiden Verbindungen Thioephedrin (**26**) und dessen Disulfid-Analog **27** wurden mit Ephedrin (**1a**) in diversen Tieren verglichen [17]. Die sympathomimetischen Eigenschaften von **27** waren deutlich schwächer ausgeprägt als diejenigen von Ephedrin (**1a**), und damit zeigte **27** eine vernachlässigbare Wirkung. Die MAO-Aktivität wurde durch **26** und **27** stärker inhibiert als durch Ephedrin (**1a**). *Bhat* und *McCarthy* stellten 1965 mit den schon erwähnten radioprotektiven Absichten weiter das Dimethyl-Derivat **28** her [18].

Auch in Japan erhoffte man sich mit solchen Derivaten Radioprotektoren zu erhalten. *Shinoda* et al. untersuchten 1978 eine Reihe von Verbindungen des Strukturtyps **29** und **30** [19].

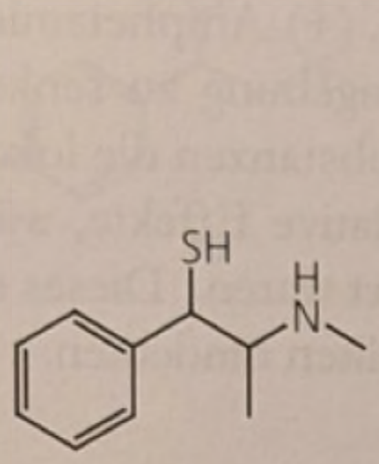
Derivate analog zu **31** erwiesen sich als Therapeutika gegen Bilharziose, eine Wurmkrankheit, die in warmen Binnengewässern durch Schnecken als Zwischenwirt verbreitet wird [20].

Bei der Synthese von Ephedrin (**1a**) entstand das Diamin-Nebenprodukt **32** [21]. Bei pharmakologischen Untersuchungen wurden lediglich schwache sympathomimetische Wirkungen festgetellt. Eine signifikante Stimulierung der Versuchstiere wurde nur bei Konzentrationen nahe der letalen Dosis beobachtet.

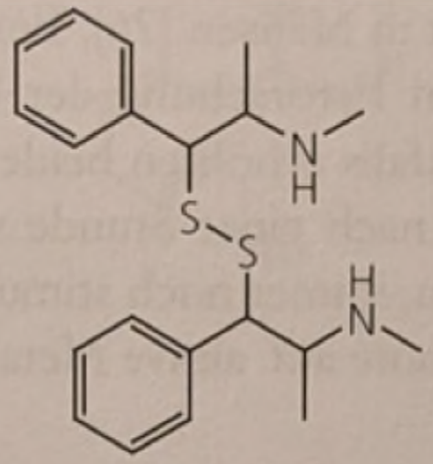
Thioketone (auch Thione genannt) sind allgemein chemisch recht instabil und wurden bisher im Zusammenhang mit Phenethylaminen (z.B. Thiocathinone) nicht beschrieben.



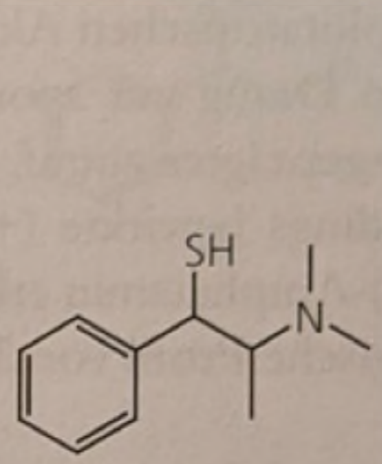
25



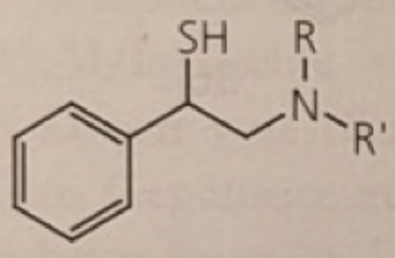
26



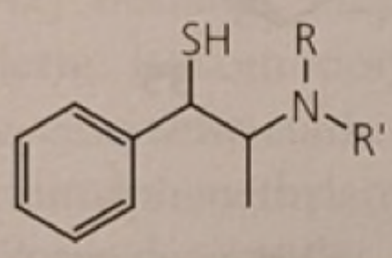
27



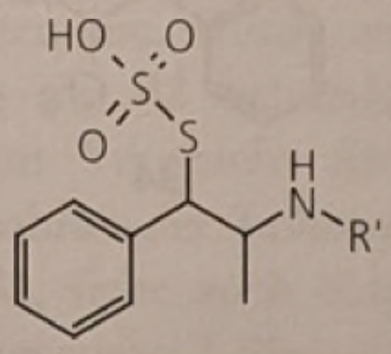
28



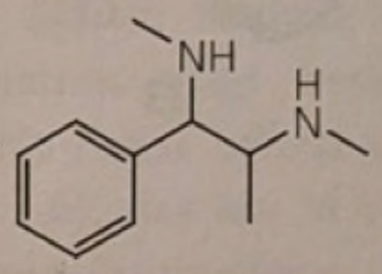
29



30



31



32

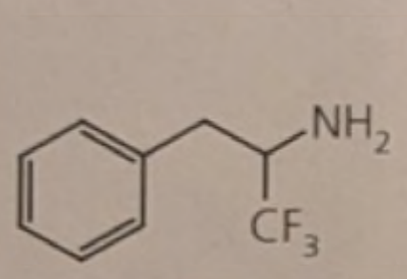
Das Einführen von Fluoratomen in die Seitenkette der Phenylalkylamine wurde ebenfalls untersucht. Es gibt eine Vielzahl von pharmakologisch aktiven Verbindungen, die eines oder mehrere Fluoratome tragen, und dadurch werden die Eigenschaften z.T. bedeutend verändert (siehe Exkurs Fluor in der Medizinalchemie).

Pinder und *Burger* untersuchten 1967 den Einfluss dreier F-Atome an der α-Me-Gruppe in Amphetamin und stellten dazu die Verbindung 2-Amino-3-phenyl-1,1,1-trifluorpropan (**33**) sowie dessen β-Hydroxy-Analog **34** her [22]. Diese Verbindungen zeigten weder eine anorektische, antiemetische, ZNS-, MAO-inhibitorische noch eine Pressor-Aktivität. Verbindung **34** kann strukturell als Norephedrin-Analog betrachtet werden; es zeigte im Vergleich dazu jedoch nur 0.3% der Pressor-Aktivität. In der kurz darauf folgenden Arbeit argumentierten *Pinder*, *Brimblecombe* und *Green* mit den elektronischen Effekten [23]. Durch die stark elektronenziehenden Fluoratome wird die Basizität der Aminogruppe derart gesenkt, dass das Molekül die Fähigkeit, unter physiologischen Bedingungen protoniert zu werden, verliert. Amphetamin weist einen pK_a-Wert von 9.93 auf, das trifluorierte Amin **33** hingegen besitzt einen pK_a-Wert von nur noch 4.97.

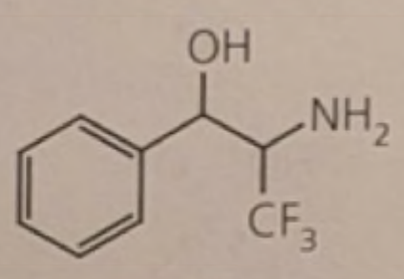
Fuller, *Molloy* und *Shaw* zeigten durch ihre Untersuchungen an den beiden Verbindungen β-Fluoramphetamin (**35**) und β,β-Difluoramphetamin (**36**) ebenfalls, dass das Einführen von Fluoratomen einen sehr wesentlichen Einfluss mit sich bringen kann [24, 25]. Die pK_a-Werte von **35** (8.4) und **36** (7.0) waren im Vergleich zu Amphetamin (9.5) verändert. Dies bedeutet, dass die beiden ersten Amine bei physiologischem pH-Wert noch hauptsächlich als Kationen

(protoniert) vorliegen, das Difluoro-Amin **36** jedoch nahezu ungeladen existiert. Nach einer i.p. Verabreichung an Versuchstieren zeigte **35** eine nahezu identische Körperverteilung wie Amphetamin, und **36** wurde hauptsächlich im Fett gefunden. Dies korreliert mit den Eigenschaften, die aus den pK_a-Werten vermutet werden. 4-Substituierte Analoga sind im Kapitel 6.3.8 beschrieben.

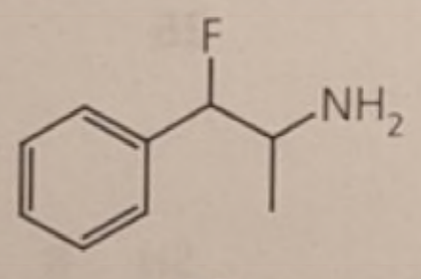
Dubin et al. verglichen das (+)-Enantiomer von 2-Amino-3-fluor-1-phenylpropan (**37**) mit dem wirkungsstärkeren (+)-Amphetamin bezüglich der Effekte auf die Lokomotion und exploratorischen Aktivität in Mäusen [26]. Beide, (+)-Amphetamin und (+)-**37**, vermochten den Drang zur spontanen Erforschung der Umgebung zu senken, wobei dies bei (+)-**37** ausgeprägter zutraf. Ebenfalls erhöhten beide Substanzen die lokomotorische Aktivität. Allerdings bewirkte (+)-**37** nach einer Stunde sedative Effekte, während die Mäuse, welche (+)-Amphetamin erhielten, immer noch stimuliert waren. Dieses sehr unübliche pharmakologische Profil von **37** könnte auf aktive Metaboliten hindeuten.



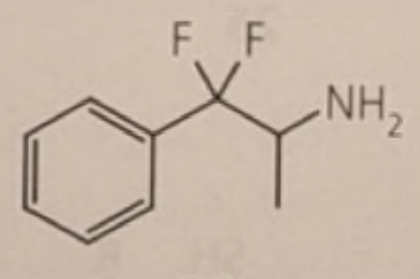
33



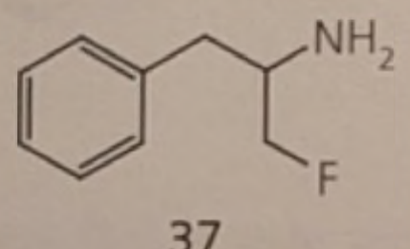
34



35



36

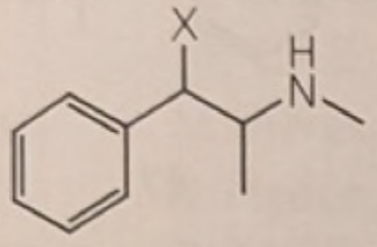


37

Die β-halogenierten Verbindungen des Typs **38** (X = Br, Cl, I) sind hochreaktive und höchstwahrscheinlich instabile Benzylhalogenide. Sie wurden von *Rege* et al. als mögliche Verunreinigungen in illegal hergestellten Methamphetamin-Proben diskutiert [27]. Insbesondere das (-)-Enantiomer mit X = Cl („Chlorephedrin") wurde einige Male festgestellt. Es erwies sich als irreversibler Inhibitor des Isoenzyms CYP2D6 und könnte allgemein eine toxische Verbindung sein. Benzylhalogenide gelten als toxische Verbindungen, da sie sehr leicht Alkylierungen eingehen. Häufig dient das leicht erhältliche (+)-Pseudoephedrin (**1c**) als Präkursor (Vorläuferchemikalie) für die Synthese von Methamphetamin. Dieses wird dann beispielsweise in einer S_Ni-Reaktion mit Thionylchlorid oder Phosphorpentabromid zu Chlorephedrin umgesetzt und hydrogenolytisch zu Methamphetamin reduziert. Auch die Verwendung von Iodwasserstoffsäure und rotem Phosphor ist verbreitet. Dabei können in unterschiedlichem Ausmaß die Haloephedrine **38** entstehen. Nur die Stereoisomere **1a** und **1c** liefern das zentral aktive *S*-Methamphetamin. Die Stereoisomere **1b** und **1d** liefern das fast wirkungslose *R*-Methamphetamin (siehe Kapitel 3.1.1.1). Da jedoch nur **1a** und **1c** natürlich vorkommen, dürfte die Verwendung von **1b** und **1d** grundsätzlich sehr gering ausfallen.

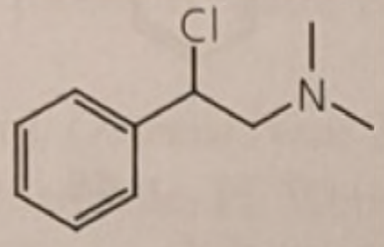
Trotz der potenziell hohen chemischen Reaktivität berichtete *Hunt* als erster über die Antiepinephrin-Aktivität von *N*,*N*-Dimethyl-2-chlorophenethylamin (**39**) [28]. Weiter zeigte

39 eine muscarin- und nicotinartige Wirkung und erwies sich als Substanz mit muskelrelaxantischen Eigenschaften [29]. Dies veranlasste *Graham* und *James*, die Substanzen **39** und **40**, sowie eine umfangreiche Serie von Analoga zu untersuchen [30, 31]. Dabei zeigten einige Verbindungen einen antagonisierenden Effekt zu Epinephrin, Norepinephrin, Histamin und Serotonin. Diesbezüglich war das Derivat (**41**) wirkungslos, jedoch erwähnten die Autoren einen starken lokalanästhesierenden Effekt.

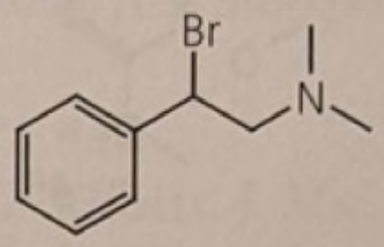


38

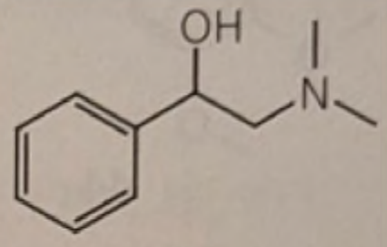
(X = Br, Cl, I)



39

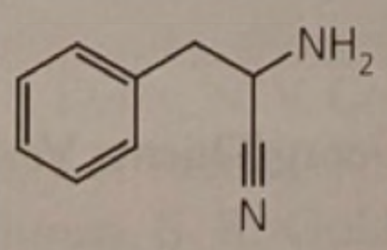


40

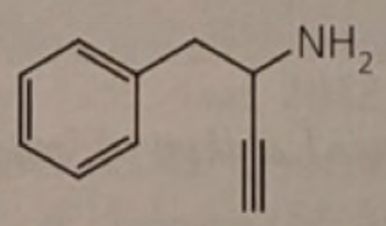


41

Dass das Einführen elektronenziehender Gruppen in der Seitenkette einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität von Phenylalkylaminen hat, wurde auch mit der Verbindung 1-Cyanophenethylamin (**42**) bestätigt [32]. Die mit **42** behandelten Mäuse zeigten bis 200µM/kg keine veränderte Lokomotion (zum Vergleich: Amphetamin zeigt bereits bei Dosen von 10µM/kg eine sehr starke Zunahme der Lokomotion). Auch offenbarte **42** im Gegensatz zu 1-Ethinylphenethylamin (**43**, siehe auch Kapitel 3.6), das als MAO-Inhibitor fungiert, keine Potenzierung der Aktivität von 2-Phenethylamin (Stimulation der Bewegungsaktivität). Weiter zeigte **42** einen sehr geringen Einfluss auf den Blutdruck von Katzen. Die berechneten pK_a-Werte zeigen, dass **42** seine Basizität (5.2) verloren hat und dadurch nicht mehr in protonierter Form mit einem Target wechselwirken kann. Verglichen mit Amphetamin (9.5) hat auch Verbindung **43** an Basizität eingebüßt, sie liegt aber mit einem pK_a-Wert von 7.6 im Körper noch etwa zu 50% in protonierter Form vor.



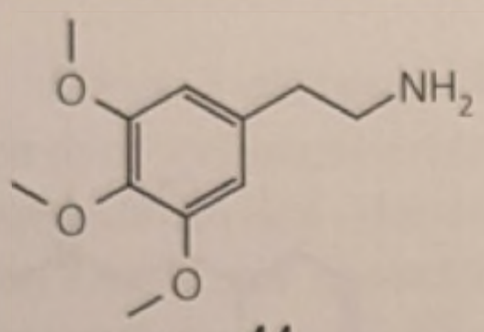
42



43

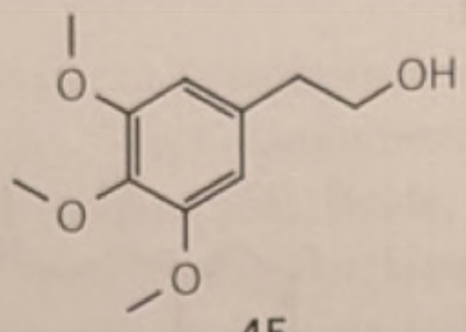
Die frühen Untersuchungen zu den Metaboliten von psychotomimetischen Phenylalkylaminen führten zur Vermutung, dass aktive Metaboliten für die Wirkung solcher Substanzen verantwortlich sein könnten. Kaninchen schieden nach der Verabreichung von Mescalin (**44**) in signifikanten Mengen den Metaboliten **45** aus (Menschen jedoch nur in Spuren, siehe Kapitel 8.4.1.2). Wenn **45** Kaninchen injiziert wurde, so entfaltete sich von außen betrachtet ein „mescalinähnlicher" Effekt (zusammengefasst in [33]). Es entstand die Idee, dass bei anderen Phenylalkylaminen möglicherweise diese Metaboliten ebenfalls einen Effekt haben und sogar die aktiven Metaboliten darstellen. Daher wurden, als Amphetamin-Analoga, unter anderen die Verbindungen **46** und **47** hergestellt und untersucht [33]. Bei der Verabreichung an Mäusen stellte sich heraus, dass diese Verbindungen nur eine Ataxie und dämpfende Wirkung entfalteten; Hyperaktivität wurde nicht beobachtet. Durch die später

durchgeführten *In-vitro*-Experimente konnte gezeigt werden, dass Phenylalkylamine selber als Wirkstoffe fungieren (siehe z.B. Kapitel 2, 8.4.1.2 und 8.5.1). Substanz **47** trägt auch den Namen P2P (Phenyl-2-propanon) und ist ein Vorläufer für die Synthese von Amphetamin oder Methamphetamin.

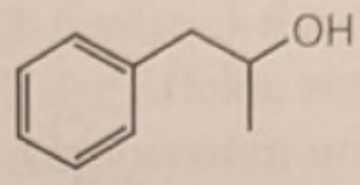


44

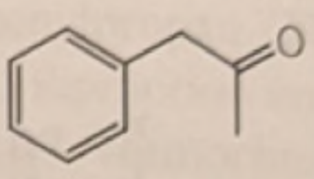
Mescalin



45



46



47

Zusammenfassung

Der prominenteste Vertreter der Phenethylamine mit Heteroatom an der Seitenkette ist Ephedrin mit seinen Nor- und Pseudo-Isomeren. Ephedrin zeigt seine stimulierenden Effekte primär durch Interaktion mit der noradrenergen Neurotransmission. Einige Beta-Keto-Derivate wie das Methcathinon (**13**) erwiesen sich als kräftige Stimulanzien. Stark elektronenziehende Seitenketten-Substituenten wie Halogene, Nitrile oder CF_3-Gruppen verringern die Basizität der jeweiligen Amine drastisch, so dass eine Protonierung des Stickstoffs viel schlechter erfolgt und eine Interaktion mit biologischen Targets in protonierter Form unter physiologischen Bedingungen sehr erschwert ist.

Literatur

[1] *CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart/New York, 1995.

[2] D. Trachsel, personal findings, **2001**.

[3] A. W. E. Jacobsen, J. T. Christensen. *Klin. Wschr.* **1938**, *17*, 1580.

[4] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.

[5] R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *60*, 771.

[6] R. B. Rothman, N. Vu, J. S. Partilla, B. L. Roth, S. J. Hufeisen, B. A. Compton-Toth, J. Birkes, R. Young, R. A. Glennon. *J. Parm. Exp. Ther.* **2003**, *307*, 138.

[7] R. Lindmar, K. Loffelholz, U. Stieh-Koch. *Arzneimittelforschung* **1985**, *35*, 602.

[8] C. Rätsch. *Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen*. AT Verlag: Aarau, Schweiz, 1998.

[9] S. Gabriel. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1127.

[10] T. A. Dal Cason, R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *58*, 1109.

[11] E. Seeger. α-Pyrrolidino Ketones. US3314970, 1967.

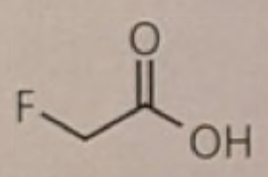
[12] P. C. Meltzer, D. Butler, J. R. Deschamps, B. K. Madras. J. Med. Chem. **2006**, *49*, 1420.

[13] M. J. Abramowicz, P. Van Haecke, M. Demedts, M. Delcroix. *Eur. Respir. J.* **2003**, *22*, 560.
[14] S. Galvan-Arzate, A. Santamaria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2002**, *965*, 214.
[15] W. C. Mc.Carthy, B. T. Ho. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4110.
[16] W. O. Foye. *Ann. Pharmacother.* **1992**, *26*, 1144.
[17] T. Sakaguchi. *Nippon Yakugaku Zasshi* **1963**, *59*, 355.
[18] K. V. Bath, W. C. McCarthy. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 225.
[19] M. Shinoda, M. Onoda, K. Sato, K. Nemoto, A. Kamogawa. *Yakugaku Zasshi* **1978**, *98*, 1512.
[20] M. Alves, S. Liliani. *Quimica Nova* **2000**, *23*, 447.
[21] S. Hyden, S. Emmanuelle, H. Wetstein, G. Wilbert. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 953.
[22] R. M. Pinder, A. Burger. *J. Parm. Sci.* **1967**, *56*, 970.
[23] R. M. Pinder, R. W. Brimblecombe, D. M. Green. *J. Med. Chem.* **1967**, *12*, 322.
[24] R. W. Fuller, B. B. Molloy. *Pharmacologist* **1971**, *13*, 294.
[25] R. W. Fuller, W. N. Shaw, B. B. Molloy. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1972**, *199*, 266.
[26] R. E. Dubin, R. J. Reiffenstein, G. B. Baker, R. T. Coutts, A. Benderly. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **1985**, *9*, 681.
[27] B. Rege, K. M. Carter, M. A. Sarkar, G. E. Kellogg, W. H. Soine. *Drug Metabol. Disp.* **2002**, *30*, 1337.
[28] C. C. Hunt. *J. Parm. Exp. Ther.* **1949**, *95*, 177.
[29] F. C. Ferguson, W. C. Wescoe. *J. Parm. Exp. Ther.* **1950**, *100*, 100.
[30] J. D. Graham, G. W. James. *J. Med. Chem.* **1961**, *3*, 489.
[31] J. D. Graham, M. A. Karrar. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 103.
[32] R. M. Pinder, A. Burger, E. J. Ariens. *Arzneimittelforsch.* **1970**, *20*, 245.
[33] C. F. Barfknecht, R. V. Smith, D. E. Nichols, J. L. Leseney, J. P. Long, J. A. Engelbrecht. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 799.
[34] R. B. Rothman, M. H. Baumann, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1845.
[35] C. D. Rosenbaum, S. P. Carreiro, K. M. Babu, *J. Med. Toxicol.* **2012**, *8*, 15.
[36] J. M. Prosser, L. S. Nelson, *J. Med. Toxicol.* **2012**, *8*, 33.
[37] J. P. Kelly, *Drug Test. Anal.* **2011**, *3*, 439.
[38] S. D. Brandt, P. F. Daley, N. V. Cozzi, *Drug Test. Anal.* **2012**, *4*, 525.
[39] M. H. Baumann, J. S. Partilla, K. R. Lehner, E. B. Thorndike, A. F. Hoffman, M. Holy, R. B. Rothman, S. R. Goldberg, C. R. Lupica, H. H. Sitte, S. D. Brandt, S. R. Tella, N. V. Cozzi, C. W. Schindler. *Neuropsychopharmacology* **2012**, doi:10.1038/npp.2012.204.

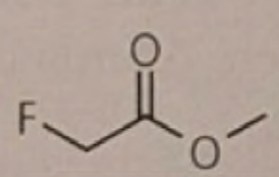
Exkurs: Fluor in der Medizinalchemie

Fluor in der Natur

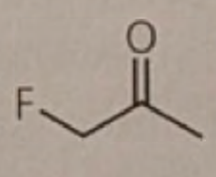
Giftig, gasförmig und – in stark verdichteter Form – blassgelb, so zeigt sich elementares Fluor. Trotz dem relativ häufigen Vorkommen fluorhaltiger Salze in der Erdkruste, sind natürlich vorkommende Organofluorverbindungen sehr selten. Bis zum Jahre 2002 wurden 38 derartige Verbindungen identifiziert [1]. Dabei handelt es sich interessanterweise um 20 gasförmige Fluoralkane, -alkene sowie auch um Aromaten, die in vulkanischen Exhalationen (Gasen) gefunden wurden. Man spricht hier von abiotisch produzierten natürlichen Stoffen. Die übrigen 18 bis anhin identifizierten natürlich vorkommenden Organofluorverbindungen sind biologisch produzierte Stoffe. Der prominenteste Vertreter ist sicherlich die hochtoxische Fluoressigsäure (**1**). Ein Ester (**2**), Keton (**3**) und Aldehyd (**4**) konnten ebenfalls identifiziert werden [1]. Die etwas komplexeren Verbindungen **5-7** sowie elf ω-fluorierte Fettsäuren sind die übrigen organischen Fluorverbindungen, die als Naturstoffe nachgewiesen wurden [1]. Im Jahre 2002 wurde von *O'Hagan* in dem Pilz *Streptomyces cattleya* das erste Enzym identifiziert, das Fluorid in organische Stoffe einbauen und eine C-F-Bindung aufbauen kann [2]. Eine metabolische Defluorierung ist bisher nicht beschrieben worden: Das heißt, wenn wir einen fluorhaltigen Arzneistoff einnehmen, dann bleibt nach dessen Verstoffwechselung das Fluoratom in der Regel am selben Kohlenstoffatom gebunden wie vorher.



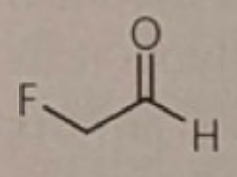
1; Fluoressigsäure



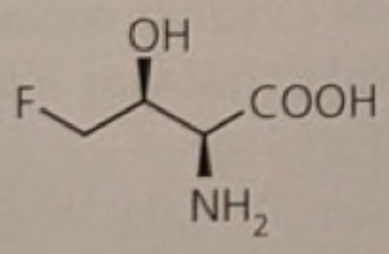
2; Fluoressigsäure-methylester



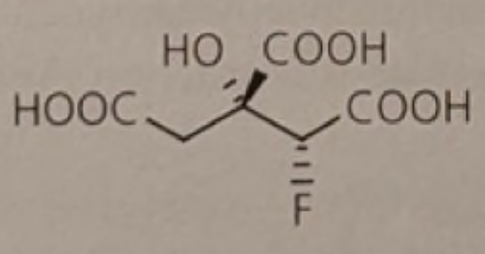
3; Fluoraceton



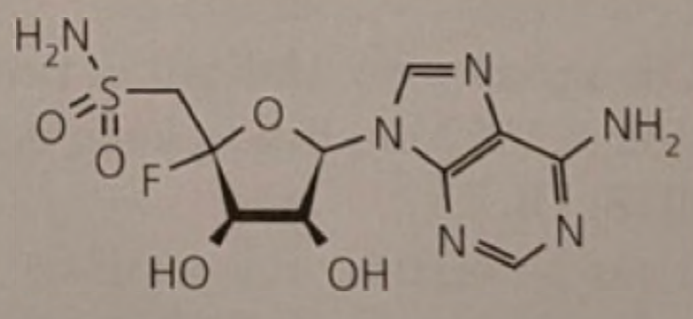
4; Fluoracetaldehyd



5; 4-Fluor-L-threonin



6; 2-Fluorcitronensäure



7; Nucleocidin

Unterschätzter Helfer im Alltag

Auch der Mensch, der Fluor in Spuren u.a. zum Knochenaufbau benötigt, eignete sich Wissen an, dieses Element handhab- und nutzbar zu machen. Seit dem Mittelalter wird Flussspat (Fluorit; CaF_2, Abb. 1) als Flussmittel beim Schmelzen von Erzen verwendet – daher der Name (lat. *fluere* für „fließen"). Fluorit ist seiner

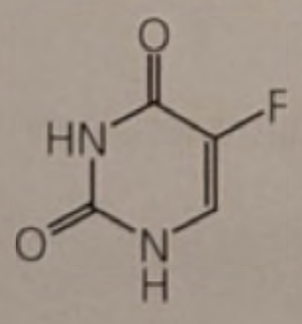
Abb. 1. Ein Fluorit (CaF_2) aus der Yaogangxian-Mine, Provinz Hunan, China (Würfelkantenlänge ~ 2cm).

Ästhetik wegen beliebt bei vielen Mineraliensammlern. Der an und für sich farblose Fluorit kann durch kleine Fremdbeimengungen fast alle Farben aufweisen, aber auch radioaktive Bestrahlung kann eine Verfärbung hervorrufen.

Im Gegensatz zu andern halogenierten Naturstoffen ist die Seltenheit von Fluor in natürlich vorkommenden Verbindungen bemerkenswert, weil es in artifiziellen Alltagsgegenständen (Teflon, FCKW), zur Urananreicherung (UF_6) sowie in Pestiziden und Medikamenten äußerst nützlich ist. Sein Einsatz hilft, molekulare Bausteine auf einzigartige Weise zu verändern. Es stellt sich die Frage, wie stark in die Umwelt gelangte fluorierte Medikamente oder deren Metaboliten von der Natur „resorbiert" und in neue Organofluor-Verbindungen umgewandelt werden. Allerdings würde es sich dabei dann um partiell anthropogene Verbindungen handeln.

Held der Medizinalchemie

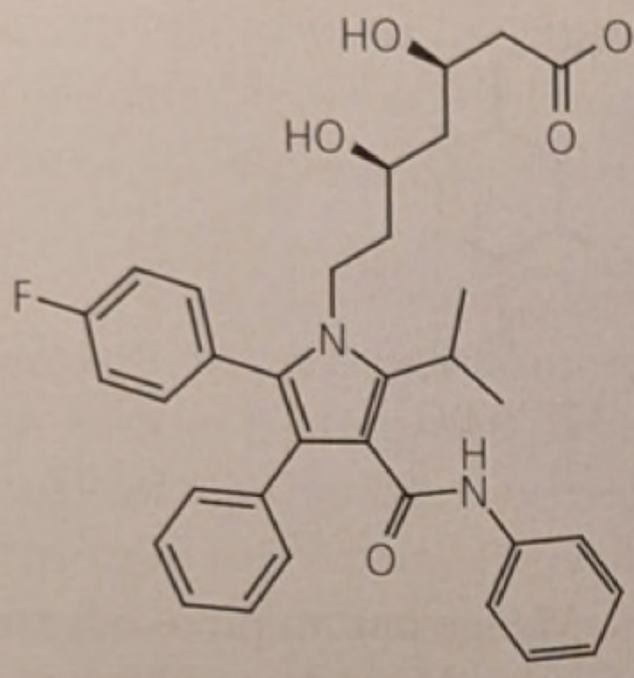
Die verbesserte Aktivität in fluorierten Steroiden wurde bereits 1953 entdeckt, darauf folgte 1957 die Entdeckung der außerordentlichen Antikrebsaktivität von 5-Fluoruracil (**8**) [3].



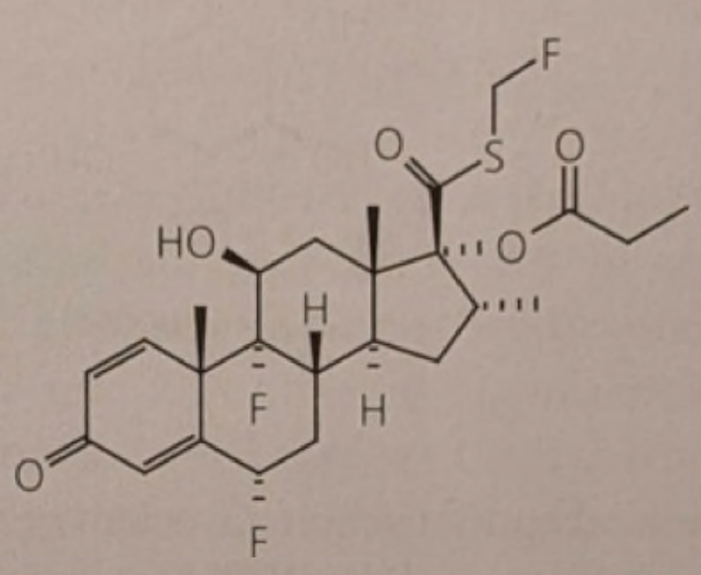
8; 5-Fluoruracil

Medikamente, die fluorierte Wirkstoffe enthalten, sind heute geläufig. Ihr Anteil steigt tendenziell und betrug in den letzten fünfzig Jahren zwischen 5 und 15 Prozent [4]. Beispielsweise trägt das Medikament mit dem größten Umsatz ein Fluoratom

(Atorvastatin: Lipitor®, Sortis®; **9**. Umsatz 2008: 14.4 Mia US$). Es wird zur Behandlung von Hypercholesterinämie verwendet. Umsatzmäßig auf Platz zwei (6.1 Mia US$) steht das Corticosteroid Fluticasonpropionat (Advair®, Seretide®; **10**), es trägt gar drei Fluoratome. Es dient zur Behandlung von Asthma und allergischer Rhinitis. Nebst diesen zwei Beispielen gibt es dutzende andere.



9; Atorvastatin
(Lipitor)



10; Fluticasonpropionat
(Advair)

Darsteller in der Diagnostik

Das ^{18}F-Isotop (Halbwertszeit 110min) hat in Radiopharmaka zu diagnostischen Zwecken einen großen Stellenwert erlangt, da es Positronen aussendet. Ein Stoff, der statt dem natürlichen ^{19}F-Atom das ^{18}F-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) Nuklid enthält, geht im Körper dieselben Wege wie derjenige mit dem natürlichen ^{19}F. Das heißt, dass die Substanz dieselben Wechselwirkungen mit Targetproteinen eingeht und auf ihrem Weg ständig Positronen emittiert. Die Positronen reagieren mit den überall vorhandenen Elektronen unter Aussendung von Photonen und vernichten sich somit selbst. Daher spricht man von sogenannter Vernichtungsstrahlung. Die ausgesandten Photonen werden mit Detektoren sichtbar gemacht und erlauben – anders als beim normalen Röntgen – einen dreidimensionalen Blick in den Körper, da einzelne Schnittebenen gescannt und abgebildet werden können.

Wird eine ^{18}F-markierte Substanz verabreicht, so kann ihre Verteilung oder Anreicherung im Körper mit Hilfe eines PET-Scanners verfolgt werden und es können so diejenigen Regionen ausfindig gemacht werden, zu denen die Substanz eine hohe Affinität hat. Mit zusätzlicher Information der Affinität zum Target (Rezeptor, Enzym, Kanal, Transporter etc.) kann man darauf schließen, in welcher Körperregion das Target vorkommt. Fluoxetin (**29**, siehe auch Kapitel 3.10), das mit dem ^{18}F-Isotop markiert ist, dient dazu, Regionen ausfindig zu machen, an denen es wirkt; wäre es ein absolut selektiver Hemmstoff des Serotonin-Transporters, könnte man sehen, in welchen Arealen die Serotonintransporter verortet sind. Leider stellte sich heraus, dass Fluoxetin (**29**) auch eine hohe Affinität zu Mitochondrien und der Monoaminoxidase hat [5].

Die Aufnahme von Glucose (**11**) in die Zellen spiegelt im Körper direkt den Energieumsatz wider. ^{18}FDG (2-Deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose; **12**) wird wie Glucose in die Zellen transportiert, die gerade einen erhöhten Energieumsatz haben. In der Tumordiagnostik hat dies einen großen Stellenwert, da auf diese Weise exakt die Stellen lokalisiert werden können, die sich vermehrt zellteilen oder wuchern.

11; D-Glucose

12; ^{18}FDG

Da die zu diagnostischen Zwecken verabreichte Menge nur im pico- oder femtomolaren Bereich liegt, sind die PET-Untersuchungen für den Menschen völlig ungefährlich, sowohl bezüglich der Strahlung als auch hinsichtlich der Substanz. Daher kann man einem Probanden gefahrlos neue, selektive Liganden verabreichen – auch ohne vorher ein exaktes toxikologisches Profil erstellt zu haben – und in einem PET-Scanner sehen, an welcher Stelle im Körper die Verbindung angereichert ist.

Klein, hart und elektronegativ

Die hohe Reaktivität von Fluor (F_2) steht im Gegensatz zur hohen Stabilität von Organofluor-Verbindungen [19]. Fluor selbst besitzt eine sehr geringe homolytische Dissoziationsenergie (durch die kurze Bindungslänge in F_2 stoßen sich die freien e-Paare ab; es folgt eine rasche Radikalbildung und Folgereaktionen) und ein sehr hohes Redoxpotenzial. Die per Definition höchste Elektronegativität (3.98) aller Atome, die hohe Elektronenaffinität (3.45eV) und Ionisierungsenergie (17.4eV; 1680 kJ/mol), der kleine Ionenradius (133ppm) und die dadurch sehr geringe Polarisierbarkeit von Fluor erklären die sehr niedrige Reaktivität von Organofluor-Stoffen [19]. Diese spezielle Natur von Fluor ermöglicht das Verändern von physikalischen Parametern wie Lipophilie oder Dipolmoment. Erstaunlicherweise kann ein Fluor-Atom an einer Alkylkette deren Lipophilie senken [4]. Das Verbessern von Bindungseigenschaften sowie das Variieren der metabolischen Stabilität von potenziellen neuen Wirkstoffen zeichnet Fluor als Werkzeug in der Entwicklung von Wirkstoffen aus. Die Fortschritte in der Fluorchemie ermöglichen heute den Chemikern das gezielte Einführen von Fluor und Fluoralkylgruppen an die gewünschten Stellen des Zielmoleküls [3, 4, 19].

Bezogen auf die *Van der Waals*-Radien ist Fluor (1.47Å) nur ungefähr 20% größer als ein Wasserstoffatom (1.20Å). Obwohl - je nach kalkulierten Modellen - der *Van der Waals*-Radius eher einem Sauerstoff (1.52Å) gleichkommt, bleibt die Annahme, dass *F* gegen *H* mit minimalen sterischen Konsequenzen ersetzt werden kann, gültig [3]. In der Literatur gibt es zahlreiche Beispiele dafür, wo Fluor entweder ein Sauerstoff- oder ein Wasserstoff-Atom erfolgreich ersetzt hat [3, 4]. Verlängerte Wirkzeit, erhöhte

Potenz, vermindertes Potenzial für Proteinbindung – dies sind einige der Schlagzeilen von Fallstudien zu *F*-substituierten Verbindungen aus verschiedenen Gebieten der Medizinalchemie [3, 4].

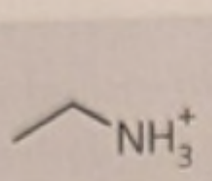
Die Auswirkungen mehrerer Fluor-Atome werden mit drastischen physikochemischen Konsequenzen insbesondere an der Trifluoromethyl-Gruppe sichtbar. Sterisch wird diese zwar als „leicht größer" als eine Isopropyl-Gruppe beschrieben. Je nachdem, welches Modell gewählt wird, um das Volumen abzuschätzen, erhält die CF_3-Gruppe die Größe eines *tert*-Butylrests oder gar eines Phenylringes [4].

Durch die stark elektronenziehende Wirkung beeinflusst Fluor die Dissoziationskonstanten von organischen Säuren und Basen empfindlich. Säuren werden saurer und Basen weniger basisch, und dieser Effekt ist über vier Kohlenstoffatome messbar. Durch die äußerst starke Bindung zwischen *F*- und *C*-Atomen in organischen Molekülen sind Organofluor-Verbindungen im Gegensatz zu den übrigen Organohalogen-Verbindungen (Chlor, Brom, Iod) allgemein viel stabiler. Da Fluorid auch eine schlechte Abgangsgruppe ist, sind aliphatische Alkylfluoride im Gegensatz zu allen anderen Alkylhalogeniden keine klassischen Alkylierungsreagenzien und zumindest diesbezüglich toxikologisch weniger bedenklich. Ein weiterer wichtiger Faktor, der zu den Besonderheiten von Organofluor-Verbindungen gehört, ist die Tatsache, dass ein Fluor-Atom in einem organischen Molekül bestimmte neue Wechselwirkungen ermöglichen kann. Zum einen die sogenannte *multipolar interaction* mit einem partiell positiv geladenen Kohlenstoffatom (z.B. C-F···C=O). Zum anderen kann es wegen seiner Elektronegativität und seinen Lonepair-Elektronen – ähnlich wie Sauerstoff, nur weniger stark ausgeprägt – als *H*-Akzeptor fungieren. Diese beiden Wechselwirkungen können sowohl intramolekular von Bedeutung sein, weil das Molekül dadurch eine bestimmte Konformation einnimmt, aber auch intermolekular, indem es mit polaren Teilen eines Proteins interagieren kann. Beide Faktoren können zu einer verbesserten Bindung und damit zu einer höheren Affinität beitragen [6].

Einfluss auf die Basizität und die Azidität

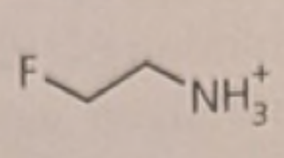
Die Azidität und Basizität eines Wasserstoffatoms ist für die Wirkung von Arzneistoffen von großer Bedeutung. Ob es unter physiologischen Bedingungen, also bei pH 7.4 protoniert oder deprotoniert, bzw. geladen oder ungeladen vorliegt, hat einen entscheidenden Einfluss auf die Verteilung eines Moleküls im Körper. Dies beeinflusst Interaktionsmöglichkeiten mit diversen Proteinen, die für die Biotransformation oder die eigentliche Wirkung verantwortlich sein können.

Beispielsweise ist 2,2,2-Trifluorethylamin (**16**) rund 100 000-mal weniger basisch als Ethylamin (**13**)! Die protonierte Form von **16** verhält sich mit ihrem pK_a=5.7 bereits leicht sauer. Auch bei den Essigsäuren beeindruckt der Einfluss von Fluor-Atomen: Trifluoressigsäure (**25**) ist ca. 34 000-mal saurer als Essigsäure (**22**). Beeindruckend ist weiter, dass selbst über vier Sigma-Bindungen eine CF_3-Gruppe immer noch einen signifikanten Einfluss hat: Das 4,4,4-Trifluorbutylamin (**21**) ist rund 10mal weniger basisch als Butylamin (**20**) [4].



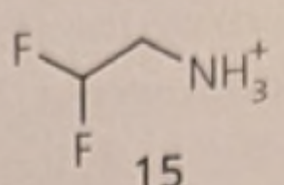
13

pK_a= 10.7



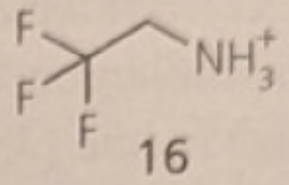
14

9.0



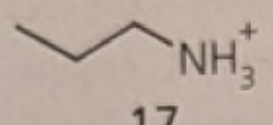
15

7.3



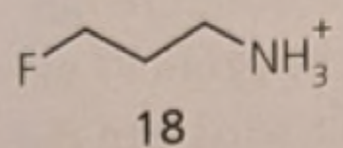
16

5.7



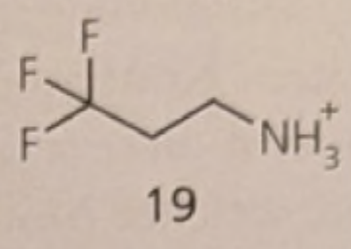
17

pK_a= 10.7



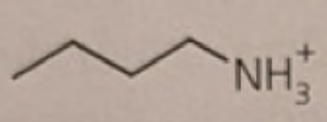
18

9.9



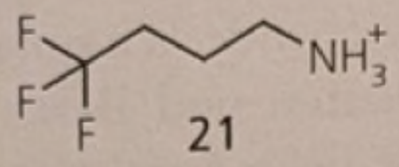
19

8.7



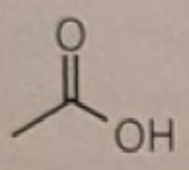
20

pK_a= 10.7



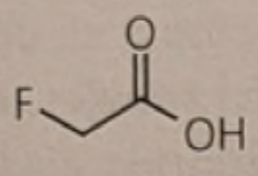
21

9.7



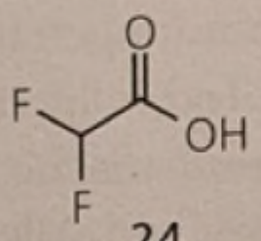
22

pK_a= 4.76



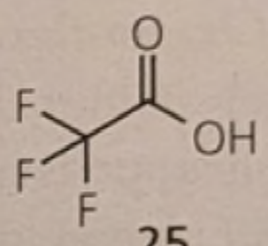
23

2.66



24

1.24



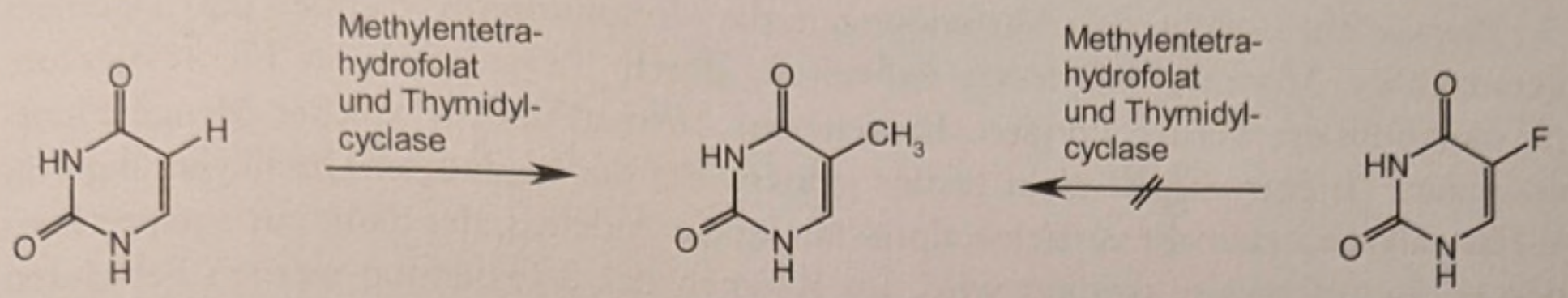
25

0.23

Warum haben fluorierte Verbindungen eine besondere Wirkung im Menschen?

Ein entscheidender Grund kann der **geänderte Metabolismus** sein: Wie für das ^{18}F-Radionuklid der D-Glucose (^{18}FDG, **12**) gezeigt, kann der Körper, in diesem Falle ein Glucosetransporter, oft nicht zwischen Glucose und der fluorierten Form unterscheiden. So wandert das Molekül so lange *incognito* durch den Körper, bis seine Tarnung auffliegt und der reguläre Weg nicht mehr weitergeht. In vielen Fällen wird dann ein bestimmtes Enzym gehemmt. Diese Tarnung klappt oft, wenn eine bestimmte HO-Gruppe oder ein bestimmtes H-Atom durch ein Fluor ersetzt wird.

Das ist z.B. auch der Fall für den Antimetaboliten 5-Fluoruracil (**8**). Prinzipiell wandelt das Enzym Thymidylatcyclase mit Hilfe des Methylgruppen-Überträgers Methylentetrahydrofolat die Pyrimidinbase Uracil (**26**) in den DNA-Baustein Thymin (**27**) um. Thymin ist essenziell für die Zellteilung und muss im Körper aus Uracil hergestellt werden. Wenn die Synthese gehemmt wird, kann keine DNA mehr aufgebaut werden und die Zellen können nicht mehr wachsen. Dadurch verringert sich auch das Wachstum eines Tumors. Das Enzym bindet im aktiven Zentrum an das Uracil, methyliert es zum Thymin und regeneriert sich wieder, indem es das *H* in 5-Position des Uracils als H^+ abspaltet. Findet das Enzym nun ein 5-Fluoruracil vor, müsste es, um sich vom Substrat wieder zu befreien, ein F^+ abspalten, was schlichtweg nicht möglich ist. Somit hängt das 5-Fluoruracil kovalent gebunden an der Thymidylatcyclase und hemmt sie langanhaltend [7]. Da das Hemmstoffmolekül sich sozusagen unwiederbringlich aufopfert, nennt man solche Liganden auch „*suicide ligands*“.



26; Uracil **27**; Thymin **8**; 5-Fluoruracil

Wird ein Stoff rasch in unwirksame Metaboliten umgewandelt, besteht die Möglichkeit, die metabolisch wichtige Stelle mit einem Fluoratom zu blockieren. Para-Hydroxylierung am Aromaten oder β- bzw. ω- Hydroxylierung an Seitenketten sind oft schnell erfolgende Metabolisierungen, die man damit unterbinden kann. Dann muss ein anderer Metabolismusweg eingeschlagen werden, und die Wirkung kann verlängert, verstärkt oder gar völlig verändert sein, weil neue aktive Metaboliten entstehen können, die zu einem anderen Target affin sind. Meistens tragen Arzneimittel, die auf diese Weise wirken, nur ein Fluoratom – eben an der entscheidenden Stelle.

Des Weiteren kann sich die **Affinität zu einem bestimmten Targetprotein ändern** weil z.B. eine kleine lipophile Bindungstasche besser ausgefüllt wird. Zudem können beim Ersatz von *H* gegen *F* bestimmte *H*-Donor-Eigenschaften des Liganden ausbleiben, wodurch sich das Selektivitätsprofil ändert oder die erhöhte Elektronendichte die Bindungsverhältnisse modifiziert. Um derartige Änderungen zu bewirken, werden seltener einzelne F-Atome eingesetzt, sondern eher ganze CF_3-Gruppen eingeführt, da sie zu diesen Zwecken oft effektiver sind.

All diese Punkte sollten beim Einsatz von Fluor in der Medizinalchemie bedacht werden. Die oben genannten *multipolar interactions* (C-F···C=O) und eventuell auch die *H-Akzeptor*-Eigenschaften können die Bindung ebenfalls entscheidend beeinflussen. In Ref. [6] sind detaillierte Beispiele und auch die damit verbundene Chemie aufgeführt.

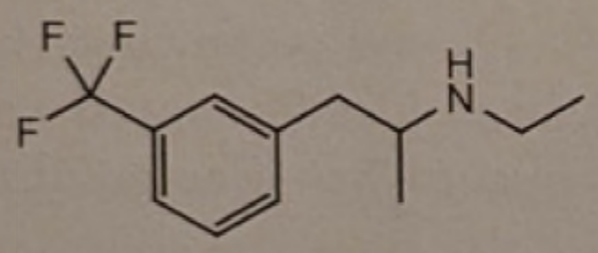
Mögliche Toxizität von Organofluor-Verbindungen

Das Anbringen eines Fluoratoms in einem Molekül kann, wie oben beschrieben, weitreichende Konsequenzen haben. Was mit einer positiven medizinalchemischen Absicht klappt, funktioniert auch in die andere, toxische Richtung. Fluorverbindungen findet man auch unter den stärksten synthetischen Giften (z.B. die irreversiblen Cholinesterase-Hemmstoffe wie Sarin und Soman), und die Natur kreiert mit einem Fluor-Atom aus einer ungiftigen Substanz (Essigsäure) eine für Säugetiere und Insekten stark toxische Verbindung, die Fluoressigsäure (**1**). Die extreme Toxizität von Fluoracetat (Natriumsalz der Fluoressigsäure) beruht darauf, dass Acetat im Organismus eine entscheidende Rolle spielt, die beteiligten Systeme es jedoch nicht mehr von Essigsäure und Fluoressigsäure unterscheiden können [8]. Fluoressigsäure unterliegt im Organismus derselben enzymatischen Transformation wie Essigsäure und bildet mit dem Coenzym A das Fluoroacetyl-CoA, und dieses substituiert schließlich für Acetyl-CoA im Tricarbonsäure-Zyklus. Das daraus resultierende Fluorcitrat interferiert mit dem Citratzyklus, so dass dieser zum Erliegen kommt (Enzymblockade).

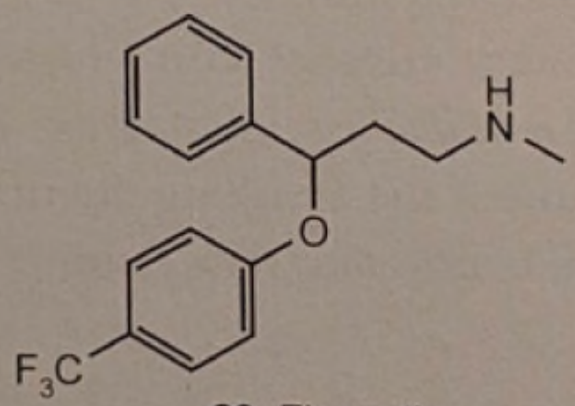
Die Gefahr besteht, dass Verbindungen, die Monofluorethylgruppen und allgemein geradzahlige Monofluoralkylreste aufweisen, durch β-Oxidation zu Fluoressigsäure (**1**) metabolisiert werden können. In welchem Ausmaß und in welcher Menge Fluoressigsäure (**1**) entsteht, ist nicht restlos geklärt. Bei der oxidativen Desalkylierung von ω-Fluoralkanen entsteht zunächst alphaständig ein Aldehyd, der dann zur entsprechenden ω-Fluorofettsäure oxidiert wird. Im Rahmen der β-Oxidation werden Fettsäuren sukzessive vom Carbonsäure-Rest her um zwei Kohlenstoffe verkürzt bis entweder, bei Alkylketten mit geradzahliger C-Zahl, Fluoroessigsäure (**1**) oder, im Falle von ungeradzahligen C-Atomen, Fluoropropionsäure übrig bleibt. Toxizitätsuntersuchungen mit homologen ω-Fluoroalkylethern oder -estern zeigen dies eindeutig [9, 10].

Fluor in Phenylalkylaminen

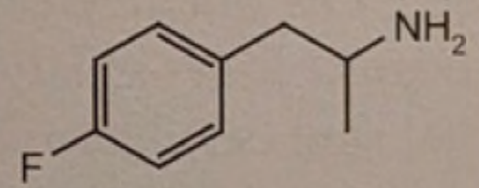
Die Fortschritte in der Fluorchemie spiegeln die medizinalchemische Entwicklung auch am Gerüst der Phenylalkylamine wider. Exemplarisch konnte bei Fenfluramin (**25**) durch das Anbringen einer CF_3-Gruppe die stimulierende von der hungerunterdrückenden Wirkung des Amphetamins getrennt werden (siehe auch Kapitel 6.2.2). Eine Änderung des Selektivitätsprofils bezüglich Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) und Norepinephrin (NE) wurde beim Antidepressivum Fluoxetin (**29**, siehe auch Kapitel 3.10) erreicht. Bei den 4-arylsubstituierten Amphetaminen wiederum hebt sich das 4-Fluoroamphetamin (**30**) von seinen Halogengeschwistern ab, indem es ein eigenes Wirkungspektrum zeigt (siehe auch Kapitel 6.3.4).



28; Fenfluramin

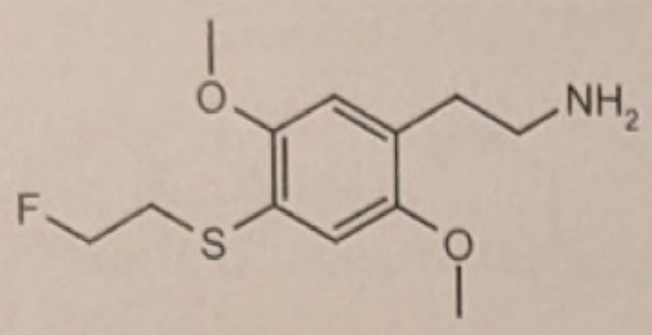


29; Fluoxetin



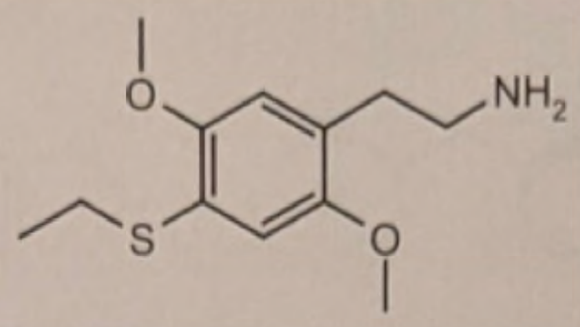
30; 4-FA

Innerhalb der am Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptor wirkenden Phenylalkylamine, welche psychedelisch wirksame Verbindungen sind, gibt es mittlerweile auch eine Reihe fluorierter Derivate (siehe auch den ausführlichen Review-Artikel von *Trachsel* [18]). *Alexander Shulgin*, der mit 2C-T-21 (**31**) das erste fluorierte Phenylalkylamin mit psychedelischer Wirkung herstellte und entdeckte, hat den Grundstein für die Realisierung vieler neuer aktiver fluorierter Verbindungen gelegt (siehe Kapitel 8.5.7) [11]. Dabei gleicht 2C-T-21 (**31**) strukturell dem im Menschen aktiven 2C-T-2 (**32**) und ist nicht minder aktiv, jedoch weist es durch diese strukturell gesehen kleine Änderung doch eigene, von **32** deutlich abgrenzbare Wirkungen auf. Es ist auch nicht undenkbar, dass ein anderer Metabolismus vorliegt, und aktive Metaboliten ein anderes Selektivitätsprofil und damit eine andere Wirkung haben. So wird 2C-T-2 im Körper zum Einen endständig an der Ethylgruppe hydroxyliert und zum Anderen der Thioether zum Sulfoxid oxidiert [12].



31; 2C-T-21

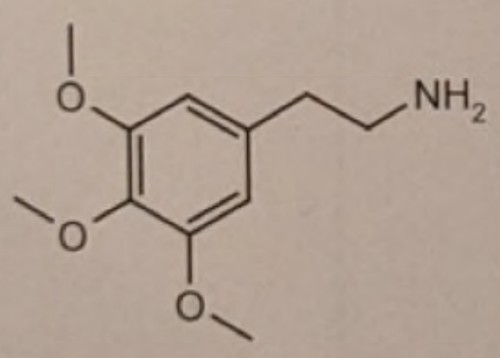
8-20mg
7-10h



32; 2C-T-2

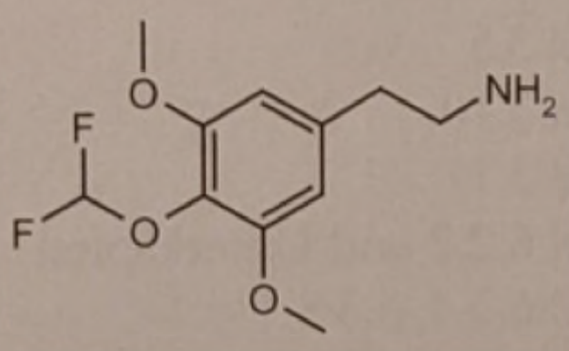
12-25mg
6-8h

Weitere fluorierte 2C-T-Derivate wurden von *Trachsel* hergestellt [13] und sind in Kapitel 8.5.7 ausführlich beschrieben. Die neuen, kommerziell erhältlichen *F*-Reagenzien ermöglichen heutzutage einfachere chemische Reaktionen und somit neuartige Explorationen alter bekannter Strukturen. In bereits bekannten 5-HT_{2A}-Rezeptor Liganden können systematisch *H*- gegen Fluor-Atome ausgetauscht werden [13-15]. Fluor zeigt auch hier sein Potenzial, und es können nebst Affinitäten v.a. die Wirkungen im Menschen bedeutend beeinflusst werden. So haben die neuen, fluorierten Derivate nicht nur eine andere Wirkdauer und Dosis, sondern sie zeigen zudem manchmal auch eine entscheidend andere Färbung des veränderten Bewusstseinszustandes. Dies konnte beispielsweise an den *F*-analogen Mescalin-Derivaten beobachtet werden [15] (Strukturen **33-35**; siehe auch Kapitel 8.4.8.2, 8.4.8.3 und 8.4.10 für weitere fluorierte Scaline). Eine Methoxygruppe kann als relativ polar angesehen werden, da der elektronegative Sauerstoff mit seinen Lonepair-Elektronen gut als *H*-Brücken-Akzeptor fungieren kann. Die elektronenziehenden Eigenschaften des Fluors führen dazu, dass bei einer O-CHF_2-Gruppe, und noch in verstärktem Maße bei einer O-CF_3-Gruppe, die *H*-Akzeptor-Eigenschaften des Sauerstoffs verloren gehen. Damit ist diese Stelle deutlich hydrophober bzw. lipophiler [6].



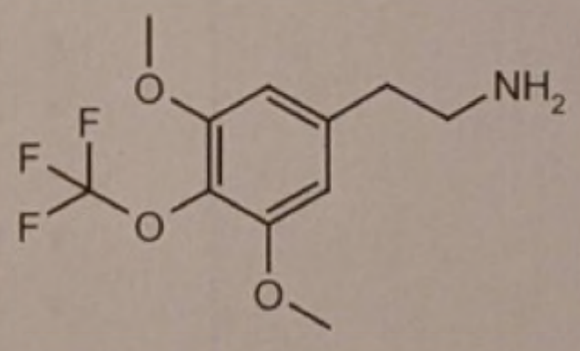
33; Mescalin

200-350mg
10-12h



34; Difluormescalin

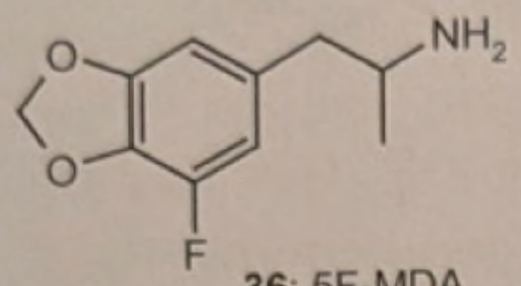
50-100mg
12-18h



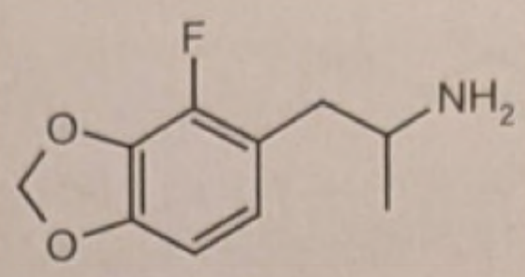
35; Trifluormescalin

15-40mg
14-24h

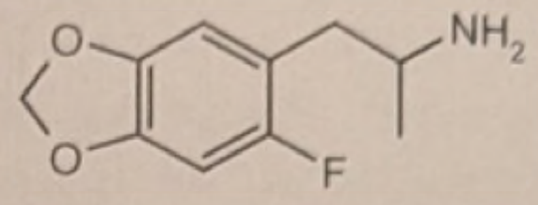
Die Verbindungen **36-38** [15] und **39** [16] sind fluorierte Analoge des Empathogens 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA, **40**). Sie könnten zur Aufklärung der Bedeutung möglicher Metaboliten dienen oder das Wirkspektrum vom MDMA durch die Beeinflussung der Interaktion mit den Monoamin-Transportern verändern (siehe auch Kapitel 7.5.7.4 sowie 8.1.1).



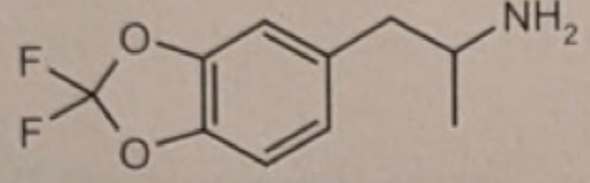
36; 5F-MDA



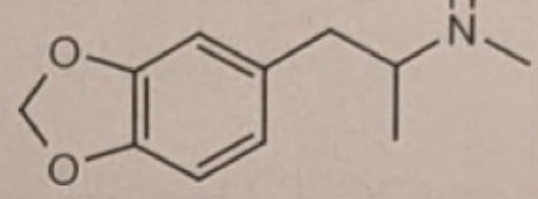
37; 2F-MDA



38; 6F-MDA



39; DFMDA



40; MDMA

Das Einführen von Fluoratomen bietet viele neue Möglichkeiten und hat einen großen Stellenwert in der Medizinalchemie erlangt. Die Gesamtheit der daraus resultierenden pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Effekte ist schwer abzuschätzen und muss jedes Mal aufs Neue untersucht werden. Der berühmte deutsche Chemiker *Manfred Schlosser* bringt es mit seinem Zitat auf den Punkt [17]: *„Fluorine leaves nobody indifferent; it inflames emotions be that affections or aversion. As a substituent, it is rarely boring, always good for a surprise, but often completely unpredictable.“* [a)]

Hier findet man weitere Informationen zu fluorierten Phenethylaminen:

- Kapitel 3.1.1.2
- Kapitel 3.5
- Kapitel 3.10
- Kapitel 3.11
- Kapitel 6.2.2 und Unterkapitel
- Kapitel 6.3.4, 6.3.8
- Kapitel 7.5.7.1, 7.5.7.4
- Kapitel 8.1.1
- Kapitel 8.4.3, 8.4.8.2, 8.4.8.3, 8.4.10
- Kapitel 8.5.3, 8.5.4, 8.5.5, 8.5.6, 8.5.7, 8.5.9, 8.5.10, 8.5.21
- Kapitel 8.6.1

[a)] „Fluor lässt niemanden kalt; es entfacht Emotionen, sei es Zuneigung oder Ablehnung. Als Substituent ist es selten langweilig, immer gut für eine Überraschung, jedoch häufig nur sehr schwer einschätzbar.“

Literatur

[1] O. Hutzinger, G. W. Gribble. *Natural Production of Organohalogen Compounds.* Springer: Berlin, 2003.

[2] D. O'Hagan, C. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T. Hamilton, C. D. Murphy. *Nature* **2002**, *416*, 279.

[3] K. L. Kirk. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1447.

[4] W. K. Hagmann. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.

[5] J. Mukherjee, M. K. Das, Z. Y. Yang, R. Lew. *Nucl. Med. Biol.* **1998**, *25*, 605.

[6] I. Ojima. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology.* Wiley-Blackwell: 2009.

[7] P. Y. Bruice. *Organic Chemistry*. Prentice Hall: 2006.

[8] A. T. Proudfoot, S. M. Bradberry, J. A. Vale. *Toxicol. Rev.* **2006**, *25*, 213.

[9] F. L. M. Pattison, W. C. Howell, R. G. Woolford. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 141.

[10] J. E. Millington, F. L. M. Pattison. *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 1532.

[11] A. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL - A Chemical Love Story.* Transform Press: Berkeley 1995.

[12] D. S. Theobald, R. F. Staack, M. Puetz, H. H. Maurer. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 1157.

[13] D. Trachsel. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2610.

[14] D. Trachsel. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3019.

[15] D. Trachsel, D. Lehmann, M. Hadorn. Unveröffentlichte Arbeiten, 2006.

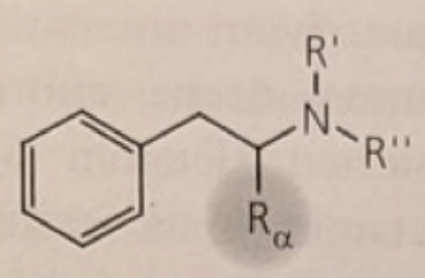
[16] D. Trachsel, M. Hadorn, F. Baumberger. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 326.

[17] M. Schlosser. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496.

[18] D. Trachsel. *Drug Test. Anal.* **2012**, *4*, 577.

[19] H. A. Wegner. *Nachrichten aus der Chemie* **2012**, *60*, 880.

3.6. α-Substituierte Phenylalkylamine

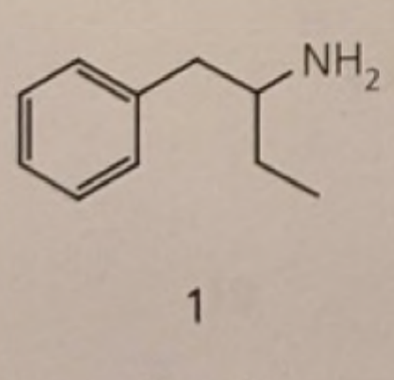


Die kleinstmögliche Erweiterung der Seitenkette von Amphetamin führt zu 1-Phenyl-2-aminobutan (**1**; AEPEA). Bereits 1962 zeigten *Van der Schoot* et al., dass diese Erweiterung zu α-Ethylphenethylamin eine drastische Wirkungsabnahme zur Folge hat [1]: Die lokomotorische Aktivität von Mäusen wurde, relativ zu Amphetamin, bei einer i.p-Verabreichung um lediglich 16% gesteigert. *Oberlender* und *Nichols* zeigten in einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten, dass das *S*-(+)-Enantiomer von AEPEA (**1**) selbst in den höchsten getesteten Dosen nur partiell für *S*-(+)-Amphetamin zu substituieren vermochte [2], was ein weiterer Hinweis für die deutliche Wirkungsabnahme ist.

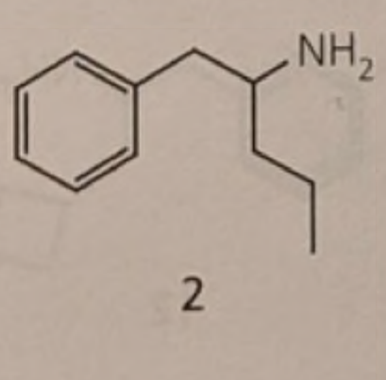
Das Einführen von noch größeren Resten in der α-Position (Verbindungen **1**-**4**) ging in Bezug auf die motorische Aktivität ebenfalls mit einem Wirkungsverlust einher [1].

Paulsen-Sörman et al. zeigten die Stereoselektivität bei der metabolischen Bildung von intermediären Komplexen (Cytochrom P-450) mittels der enantiomerenreinen Formen von **1**-**3** [3].

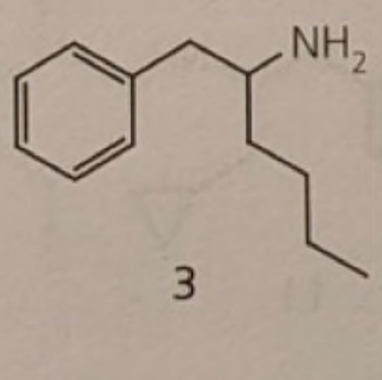
Von 1-Ethinylphenethylamin (**5**) wurde 1966 der Einfluss auf die motorische Aktivität in Mäusen und auf den Blutdruck in Katzen getestet [4]. Primär zeigte **5** eine Abnahme der motorischen Aktivität. 2-Phenethylamin selbst zeigt gewöhnlich nahezu keine ZNS-Stimulation (siehe Kapitel 1). Wird jedoch ein Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer vorverabreicht, so erweist sich 2-Phenethylamin im Versuchstier als klares ZNS-Stimulans. Wurde nun Verbindung **5** Mäusen verabreicht (i.p.) und wurden die Versuchstiere 2–4h später mit 2-Phenethylamin behandelt, so konnte eine deutliche ZNS-Stimulation (Steigerung der motorischen Aktivität) festgestellt werden. Daraus schlossen die Autoren, dass **5** als MAO-Hemmer fungiert.



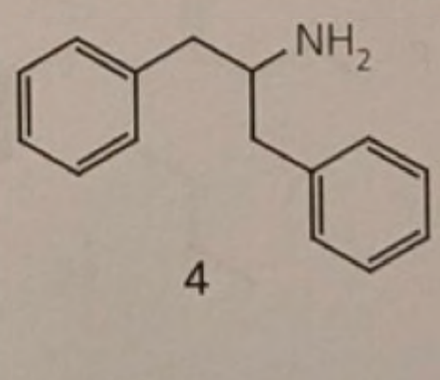
1



2

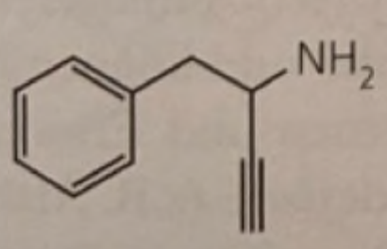


3

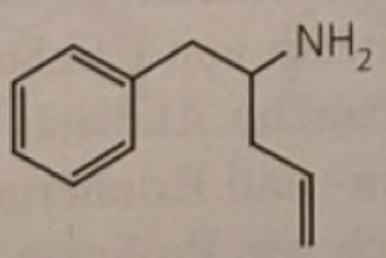


4

AEPEA

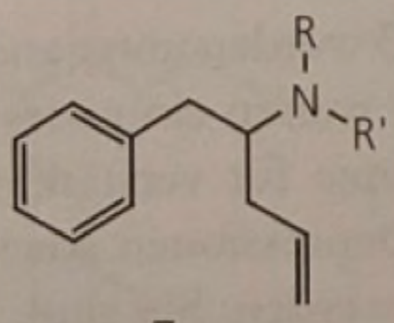


5

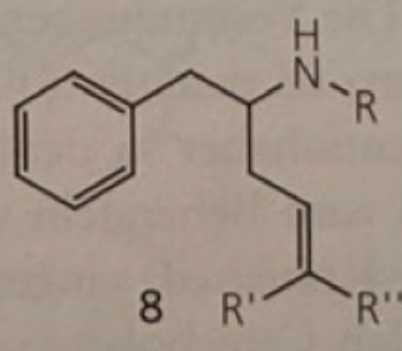


6

Aletamin



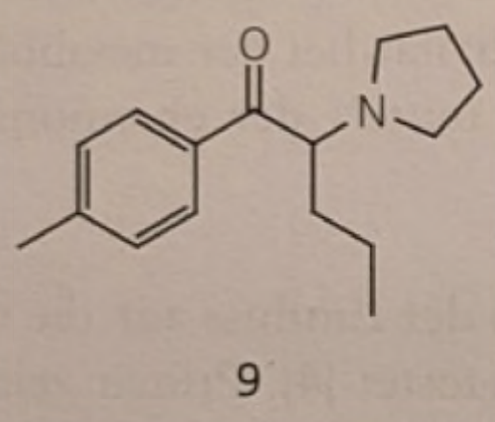
7



8

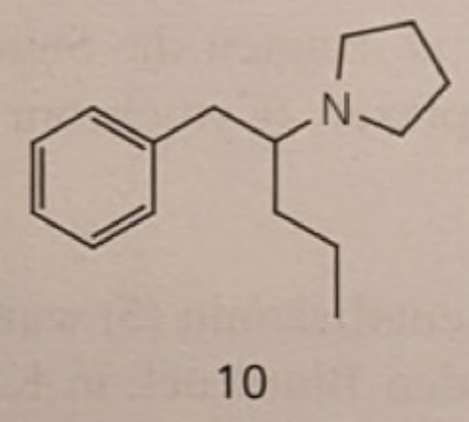
Aletamin (**6**; α-Allylphenethylamin) zeigte diverse interessante pharmakologische Eigenschaften, befindet sich jedoch nicht auf dem Markt. Zunächst wurde Aletamin (**6**) als antipsychotisches Hilfsmittel getestet, erwies sich jedoch als solches unwirksam [5]. Es wurde auch als potenzielles Antidepressivum untersucht [6]. Weiter zeigte die Verbindung analgetische, hypotensive, antiinflammatorische, anorektische und antikonvulsive Eigenschaften [7]. *McCarty* et al. derivatisierten Aletamin (**6**) zu weiteren Verbindungen (**7** und **8**), um einige Eigenschaften von Aletamin (**6**) zu verstärken [7], jedoch ohne nennenswerte Erfolge.

Verbindungen des Typs **2** erinnern an die anorektisch wirksamen und stimulierenden Pyrovalerone (**9**; siehe Kapitel 6.3.6) und Prolintan (**10**; siehe Kapitel 3.2) sowie auch an andere arylsubstituierte Pyrovaleron-Analoga (siehe Kapitel 7.5.7.3). Die Pyrovalerone wirken als Hemmstoffe der Monoamin-Transporter und erhöhen so die Monoamin-Konzentrationen, ohne dabei eine Freisetzung der Monoamine zu bewirken. Dies macht sie eher mit der Wirkweise von Cocain (Reuptake-Inhibitor), und nicht mit Amphetamin (Reuptake-Inhibitor und Releaser) vergleichbar. Das Weglassen der β-Keto-Funktion schwächt die Fähigkeit ab, die Monoamin-Transporter zu hemmen. Prolintan (**10**) wurde in Deutschland als Katovit® vermarktet und wirkt als schwacher DAT-Inhibitor nur noch leicht antriebssteigernd.



9

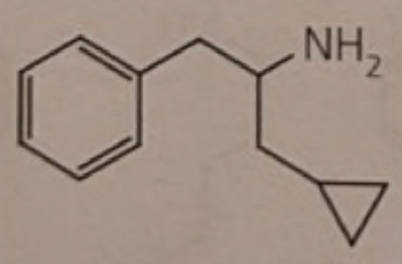
Pyrovaleron



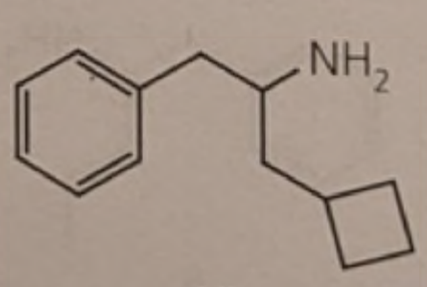
10

Prolintan

Auch *Donetti* et al. derivatisierten Aletamin (**6**) zu einigen Analoga [8]. Darunter beschrieben sie die beiden Substanzen **11** und **12**. Verbindung **11** war im „Hot Plate Test" 1.6-mal so potent wie Aletamin (**6**). Zudem zeigten die beiden Substanzen **11** und **12** ZNS-Stimulation, erkennbar unter anderem an der erhöhten motorischen Aktivität.



11

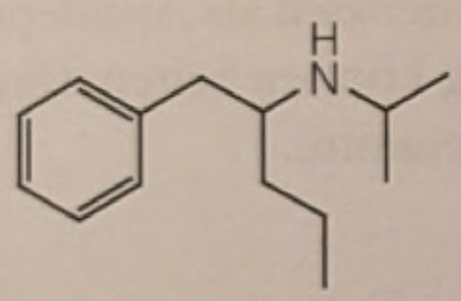


12

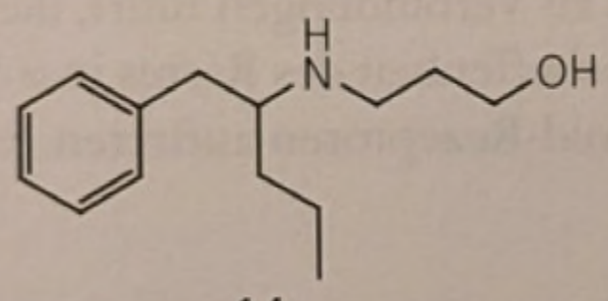
Die Verbindungen **13-23** wurden unter anderen Substanzen als neue psychostimulierende Agenzien patentiert [9]. Sie weisen ein neues Spektrum von Effekten auf und können laut Patentinhaber in der Therapie für verstärkte psychische Aktivität (Lernen und Erinnern) und zum Behandeln von Depressionen sowie Lern- und Erinnerungsdefizite (z.B. Alzheimer-Krankheit) eingesetzt werden. Sie sind, ähnlich wie Prolintan (**10**), aufgrund der fehlenden Catecholamin-Freisetzung angeblich frei von Nebeneffekten, wie sie üblicherweise von Stimulanzien bekannt sind. Sie wirken demzufolge nur als Transporter-Hemmstoffe,

nicht aber als Releaser. Substanz **16** trägt auch den Namen PPAP, sollte jedoch nicht mit dem Sigma-Ligand (-)-*R*-*N*-(3-Phenylpropyl)-1-phenyl-2-aminopropan verwechselt werden (als (-)-*R*-PPAP bekannt, siehe Kapitel 3.1.1.2). Von **17** und **22** kann man wegen der Bis-Phenylalkylamin-Struktur vermuten, dass sie zusätzlich noch Liganden der Sigma-Rezeptoren sein könnten (vgl. Publikationen von Glennon *et al.* im Kapitel 3.1.1.2).

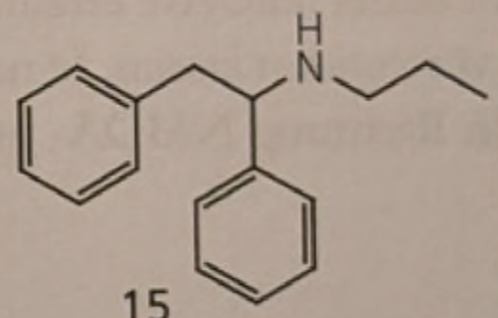
Die Substanz **24** trägt den Namen Lefetamin (selten auch Lephetamin; *R*-Konfiguration). Sie wurde, zusammen mit diversen Diphenylethylamin-Derivaten, im Jahre 1945 auf ihre analgetische Eigenheiten geprüft [10]. Lefetamin (**24**) weist einerseits eine stimulatorische, aber auch eine analgetische Eigenschaft auf [11]. Es hat Ähnlichkeiten zu den einfachen Phenethylamin-Derivaten, was eine Interaktion mit dem Dopamin- und Norepinephrin-Transporter ermöglicht (Hemmung der Wiederaufnahme von DA und NE). Aufgrund der zusätzlichen analgetischen Wirkung wurde eine opioidartige Wirkung vermutet [12], und später wurde das Binden an Opioid-Rezeptoren bestätigt [13, 14]. Weiter erwies sich Lefetamin (**24**) als mäßiger NMDA-Antagonist, und es wird eine Neurotoxizität vermutet [15]. Nachdem es während der 1950er Jahre zunächst großräumig in Japan missbraucht wurde [11], tauchte es zeitweise auch in Europa, insbesondere in Italien, auf dem illegalen Betäubungsmittelmarkt auf [11]. Analoge davon wurden bei Durchsuchungen eines illegalen Labors im Jahre 2008 sichergestellt [16].



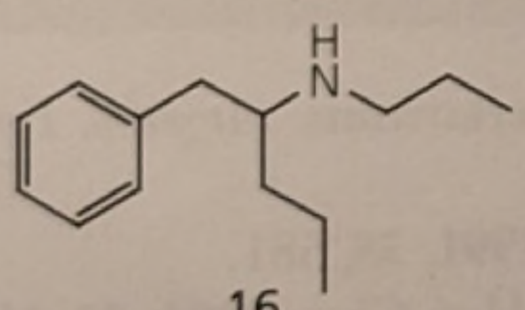
13



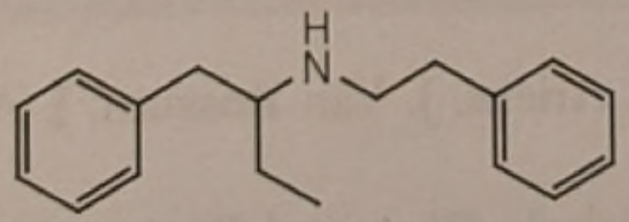
14



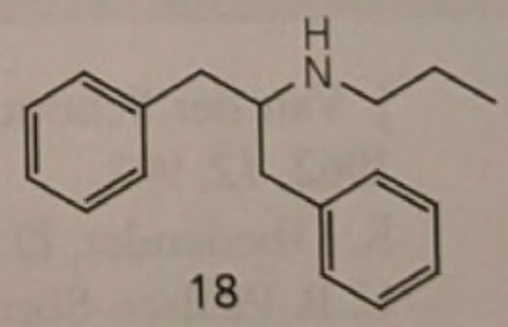
15



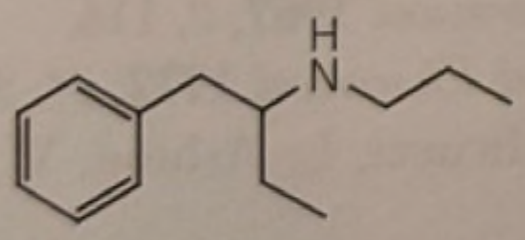
16



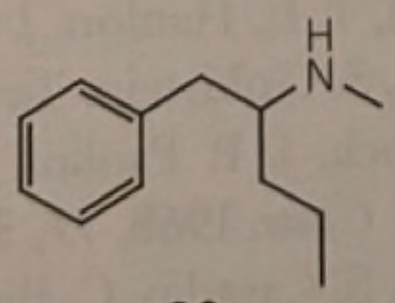
17



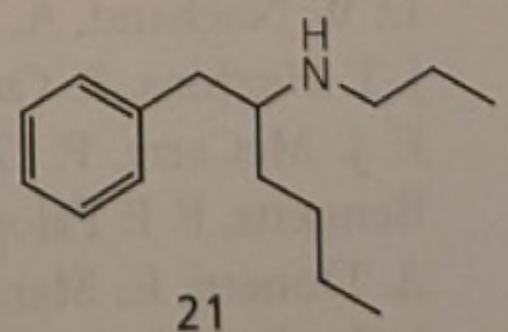
18



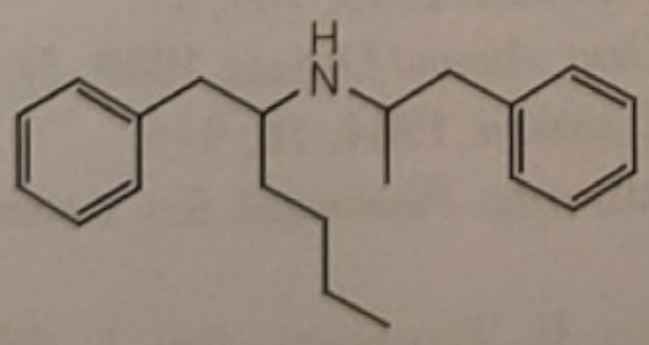
19



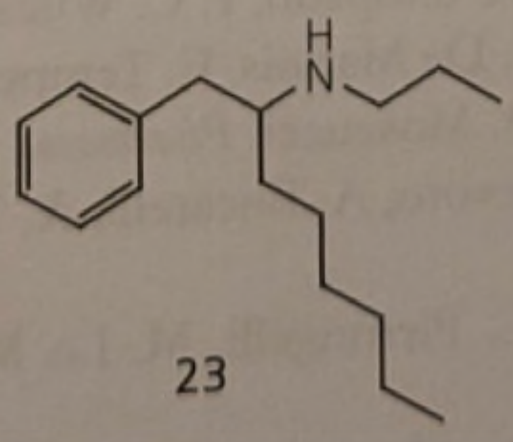
20



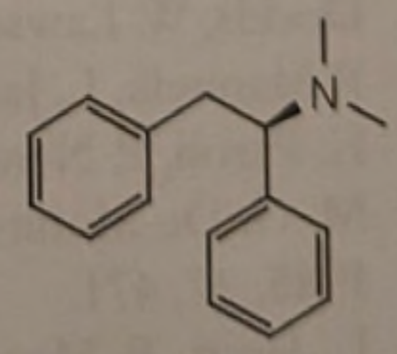
21



22



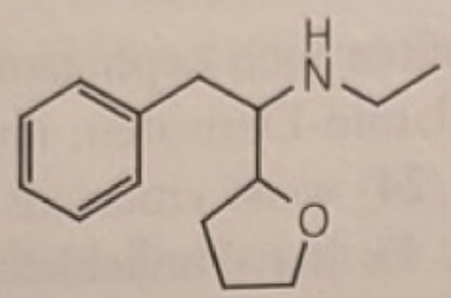
23



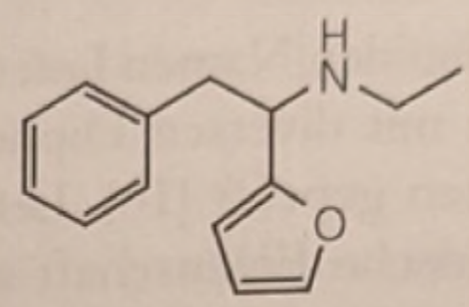
24

Lefetamin

Die Trennung der Stereoisomere von **25**, die bei der Hydrierung von **26** entstehen, wurde mit Hilfe diverser Weinsäuren beschrieben [17]. Diese Stereoisomere wurden einer Lokomotionsstudie mit Mäusen unterzogen und waren ähnlich aktiv wie die Vergleichssubstanz Amphetamin. Die Ähnlichkeit zu Lefetamin (**24**) lässt erwarten, dass Affinitäten zu NMDA- und Opioid-Rezeptoren bestehen.



25



26

Zusammenfassung

Mit zunehmender Größe der Substituenten in α-Stellung nimmt die Fähigkeit ab, Monoamine in die Synapse freizusetzen (Reverse Transport). Eine Hemmung der Transporter und die damit verbundene Erhöhung der Monoamin-Konzentrationen im synaptischen Spalt bleibt dabei teilweise erhalten, was zu Verbindungen führt, die sich potenziell als Antidepressiva verwenden lassen. Je nach Beschaffenheit des Restes in α-Stellung können Seitenaffinitäten in Richtung NMDA- und Opioid-Rezeptoren auftreten (vgl. Lefetamin).

Literatur

[1] J. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.

[2] R. Oberlender, D. E. Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 581.

[3] U. B. Paulsen-Sörman, K. H. Jönnson, B. G. Lindeke. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 342.

[4] A. Burger, S. E. Zimmerman, E. J. Ariens. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 469.

[5] D. W. Nachand, A. A. Kurland, T. E. Hanlon. *J. Clin. Pharmacol.* **1967**, *7*, 116.

[6] J. T. Hitchins, R. Orzechowski, S. Goldstein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1972**, *21*, 302.

[7] F. J. McCarty, P. D., Rosenstock, J. P. Paolini, D. D. Micucci, L. Ashton, W. W. Bennetts, F. P. Palopoli. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 534.

[8] A. Donetti, E. Marazzi-Uberti, S. Casadio, C. Bianchi. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 590.

[9] J. Knoll, A. Simay. New Psychostimulant Agent. WO8802254, 1988.

[10] Dodds, W. Lawson, S. A. Simpson, P. C. Williams. *J. Physiol.* **1945**, *104*, 47.

[11] P. Mannelli, L. Janiri, M. De Marinis, E. Tempesta. *Drug Alcohol Depend.* **1989**, *24*, 95.

[12] E. Paroli, P. Nencini, M. Moscucci. *Pharmacol. Res. Commun.* **1984**, *16*, 915.

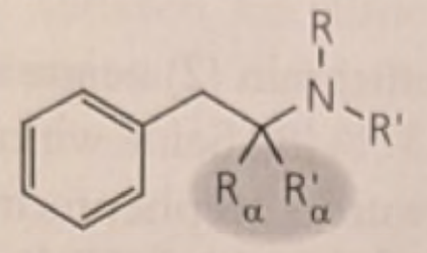
[13] M. G. De Monits, P. Devoto, A. Bucarelli, A. Tagliamonte. *Pharmacol. Res. Commun.* **1985**, *17*, 471.

[14] L. Janiri, P. Mannelli, C. Pirrongelli, M. Lo Monaco, E. Tempesta. *Brit. J. Addict.* **1989**, *84*, 89.

[15] S. Massa, G. Stefancich, M. Artico, F. Corelli, R. Silvestri, G. C. Pantaleoni, D.

Fanini, G. Palumbo, R. Giorgi. *Farmaco* **1989**, *44*, 763.
[16] F. Westphal, T. Junge, A. Jacobsen-Bauer, P. Rösner. *Toxichem. Krimtech.* **2010**, *77*, 46.
[17] R. B. Clarke, B. F. Tullar, L. S. Harris. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 362.

3.7. α,α-Disubstituierte Phenylalkylamine



Addiert man eine Methyl-Gruppe zum α-C-Atom von Amphetamin hinzu, erhält man das achirale α,α-Dimethylphenethylamin (**1**) bzw. α-Methylamphetamin, welches als Medikament den Namen Phentermin trägt (Handelsnamen: Adipex®, Duromin®, Fastin®, Linyl®, Mirapront®, Normaform®, Obenix®, Zantryl® usw.). Der Name leitet sich von *Phen*yl-*ter*t-butyla*min* ab. Diese Struktur tauchte zunächst 1943 bei der Suche nach einem flüchtigen Amin mit guten vasokonstriktiven, jedoch möglichst schwach ZNS-stimulierenden Eigenschaften auf [1]. Wie bei anderen Aminen wurde von **1** der Einfluss auf den Blutdruck in Hunden und die LD_{50} in Kaninchen bestimmt. Phentermin (**1**) zeigte in beiden Tests zu Amphetamin vergleichbare Werte.

Später wurde jedoch die hungerunterdrückende Wirkung entdeckt; Ende der 1950er Jahre wurde Phentermin (**1**) von der FDA zugelassen, und so findet Phentermin (**1**) gegenwärtig noch als kurzzeitiges Behandlungsmittel von Fettleibigkeit Verwendung. Dessen Anwendung als Appetitzügler wird jedoch zunehmend ausgeschlossen, da signifikante Nebenwirkungen auf das Herz bekannt wurden [2], insbesondere in Kombination mit anderen zentral wirkenden Anorektika (Phentermin alleine scheint keine Herzklappenfehler hervorzurufen [3]). Die damit verbundenen Verdachtsfälle auf Herzschäden veranlassten schließlich einige Länder, das Medikament ganz vom Markt zu nehmen. Phentermin erhielt als Diätpräparat in Kombination mit Fenfluramin (Redux) – unter dem Namen Fen/Phen – in den 1990er Jahren starke mediale Aufmerksamkeit, da die kombinierte Einnahme der Wirkstoffe eindeutig mit einer Herzklappenveränderung und der pulmonalen Hypertonie in Verbindung gebracht werden konnte [3]. Es wird vermutet, dass diese Nebenwirkungen primär durch Fenfluramin verursacht wurden. Es ist noch nicht vollends geklärt, welche Mechanismen für diese Nebenwirkungen verantwortlich sind. Im Fokus stehen der Serotonintransporter (SERT) und der $5HT_{2B}$-Rezeptor. Letzterer kann durch Aktivierung eine pulmonale Vasokonstriktion bewirken [4]. *Rothman* et al. zeigten, dass Anorektika, die Substrate des SERT sind, ein Risiko zur Entwicklung der pulmonalen Hypertonie sein können [5] (zur ausführlichen Diskussion siehe Aminorex im Kapitel 3.12.3). Phentermin (**1**) erwies sich als Substrat des Dopamin-Transporters (DAT) und als nur schwaches Substrat des SERT sowie als Wiederaufnahme-Hemmer des Serotonins (zum Wirkmechanismus und zur Besprechung der Appetithemmer siehe Exkurs Anorektika).

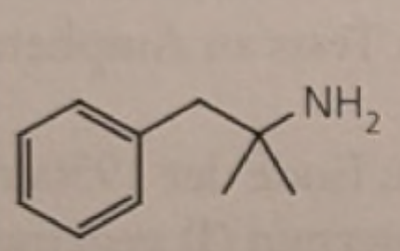
Phentermin (**1**) zeigte nebst der *In-vitro*-Freisetzung von Dopamin auch eine Freisetzung von Norepinephrin [6]. Es gibt Hinweise aus *in vivo* Experimenten die vermuten lassen, dass Phentermin beim Menschen in typischen klinischen Dosierungen nur unwesentlich Dopamin freisetzt [7]. In hohen Dosen wird Phentermin (**1**) auch als Aufputschmittel (Doping, Psychostimulant) verwendet, wobei möglicherweise die Monoamin-Freisetzung zum Tragen kommt. Die stimulierenden Eigenschaften von Phentermin (**1**) konnten in den Untersuchun-

gen von *Van der Schoot* im Jahre 1962 tierexperimentell nachgewiesen werden [8]: Phentermin (**1**) vermochte in Mäusen (i.p.) die Lokomotion immerhin mit einer relativen Wirkstärke zu Amphetamin von 49% zu erhöhen.

Das *N*-Methyl-Analogon Mephentermin (**2**) zeigte in der Versuchsanordnung zur Lokomotion eine relative Wirkstärke von 37% [8]. Seine wirkungsstarke Steigerung des Blutdrucks wurde erkannt [9], und schließlich wurde Mephentermin (**2**) zu diesem Zweck vermarktet (ehemalige Handelsnamen: Angiofen®, Mephin®, Vialin®, Wyamin® etc.) [10].

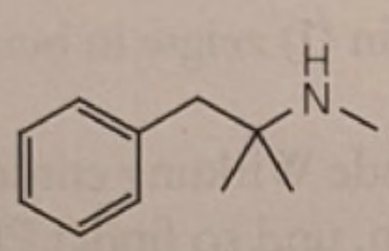
α-Ethylamphetamin (**3**) erwies sich im Lokomotionstest mit Mäusen (i.p.) als inaktiv [8]. Die Homologisierung von Amphetamin hin zu α-Ethylphenethylamin (siehe Kapitel 3.6) führte ebenfalls zu einem deutlichen Wirkungsverlust [8].

Pentorex (**4**) wurde kurzzeitig als Appetitzügler eingesetzt (Markenname: Modatrop®) und erzeugt eine geringe psychomotorische Stimulierung. Es wurde wieder vom Markt zurückgezogen, da eine verstärkte psychische Abhängigkeit, Schizophrenien und Herzrhythmusstörungen festgestellt wurden [11].



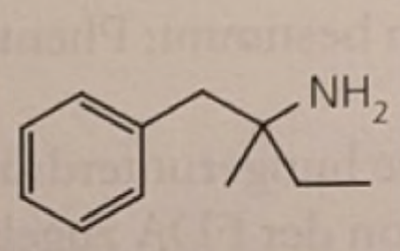
1

Phentermin



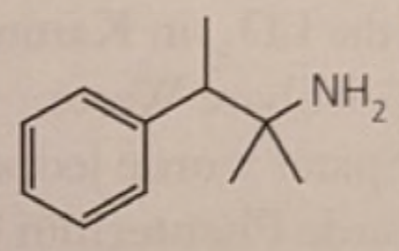
2

Mephentermin



3

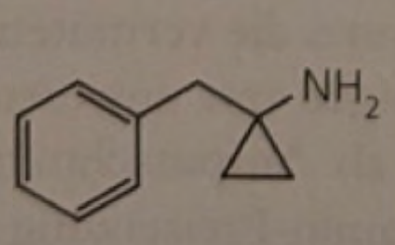
α-Ethylamphetamin



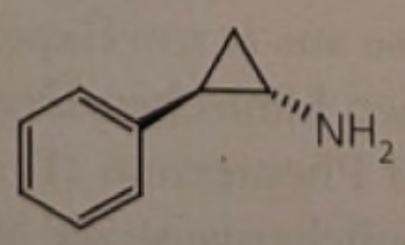
4

Pentorex

Die Verbindung **5** kann als cyclisiertes Analogon von Phentermin (**1**) betrachtet werden (indem die beiden terminalen Methylgruppen in einen Cyclopropylring inkorporiert werden). Es wurde ursprünglich als Analogon zum potenten Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI) Tranylcypromin (**6**, siehe Kapitel 3.11) untersucht und erwies sich bezüglich dieser Wirkung als nur schwach aktiv (*In-vivo*-Potenzierung der tryptamininduzierten Konvulsion in Ratten) [12]. Jedoch zeigte **5** in verschiedenen Tieren eine ausgeprägte anorektische Wirkung. In Ratten erwies sich **5** rund einen Drittel und in Hunden um rund einen Viertel so potent wie (+)-*S*-Amphetamin [13]. Als häufigste Nebenwirkungen wurden leichte Unruhe und bei Hunden gelegentliche erhöhte motorische Aktivität erwähnt. Die kardiovaskulären Effekte waren mit denjenigen vergleichbarer anorektischer Dosen Amphetamin vergleichbar [13]. Weiter erwies sich das Derivat **5** bezüglich der anorektischen Wirkung in Ratten als leicht potenter als das strukturell verwandte Phentermin (**1**) [13]. Trotzdem wurde es offenbar nicht zur Marktreife weiterentwickelt. Das Auffinden dieser anorektischen Eigenschaften führte zu einer Reihe von weiteren Strukturen, die mit Verbindung **7** allgemein dargestellt

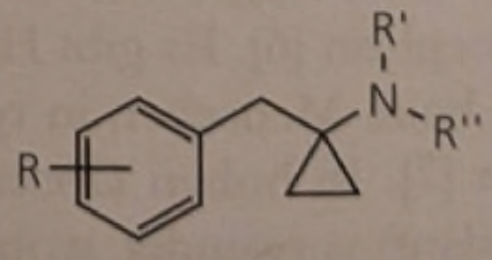


5



6

Tranylcypromin



7

werden. So präsentierten *Kaiser* et al. eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Substanzen mit elektronenziehenden sowie -stoßenden Gruppen am Phenyl-Ring und auch mit *N*-Mono- sowie *N,N*-Dialkylierungen davon [13]. Einige Substituenten am Aromaten erhöhten die anorektische Wirkung leicht, andere senkten sie. Eine Substitution am Stickstoff führte allgemein zu weniger aktiven Verbindungen.

Zusammenfassung

Phentermin (**1**) steht mit seinen Eigenschaften stellvertretend für die erstaunlicherweise kleine Klasse der aryl-unsubstituierten α,α-disubstituierten Phenylalkylamine, die vermindert stimulierend und immer noch anorektisch wirken.

Literatur

[1] M. R. Warren, D. G. Marsh, C. R. Thompson, R. S. Shelton, T. J. Becker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1943**, *79*, 187.

[2] Y. K. Loke, S. Derry, A. Pritchard-Copley. *BMC Clin. Pharmacol.* **2002**, *2*, 6.

[3] H. M. Connolly, J. L. Crary, M. D. McGoon, D. D. Hensrud, B. S. Edwards, W. D. Edwards, H. V. Schaff. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 581.

[4] A. Keegan, I. Morecroft, D. Smillie, M. N. Hicks, M. R. MacLean. *Circ. Res.* **2001**, *89*, 1231.

[5] R. B. Rothman, M. A. Ayestas, C. M. Dersch, M. H. Baumann. *Circulation* **1999**, *100*, 869.

[6] R. B. Rothman, M. H. Baumann. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *95*, 73.

[7] M. Alexander, R. B. Rothman, M. H. Baumann, C. J. Endres, J. R. Brasic, D. F. Wong. *Synapse* **2005**, *56*, 94.

[8] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.

[9] B. L. Brofman, H. K. Hellerstein, W. H. Caskey. *Am. Heart J.* **1952**, *44*, 396.

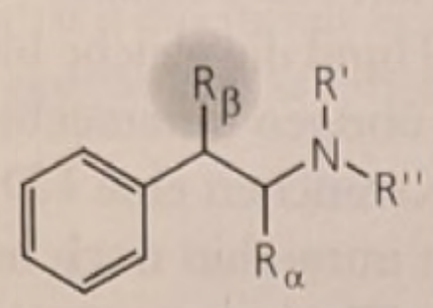
[10] Dupont AG. *Acta Clin. Belgica* **1986**, *41*, 207.

[11] *Arznei-Telegramm* **1995**, *9*, 90.

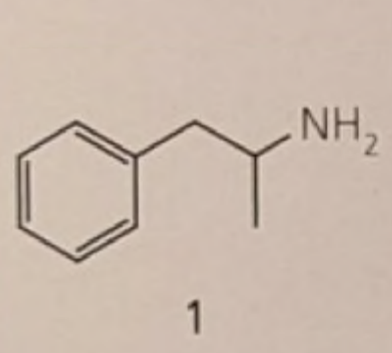
[12] C. L. Zirkle, C. Kaiser, D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, A. Burger. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1265.

[13] C. Kaiser, C. A. Leonard, G. C. Heil, B. M. Lester, D. H.Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 820.

3.8. β-Substituierte Phenylalkylamine

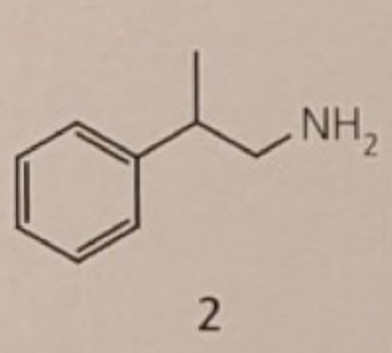


Mit Hilfe des Einführens von Alkylresten in β-Position zur Aminogruppe erhoffte man sich einen Zugang zu neuen, potenziell aktiven Wirkstoffen, die frei von einigen der unangenehmen Nebenwirkungen sind, wie sie bei Amphetamin (**1**) selbst auftreten (siehe Kapitel 2). Das einfachste Derivat β-Methylphenethylamin (**2**), das sich direkt von 2-Phenethylamin (siehe Kapitel 1) ableitet, ist beispielsweise 1946 synthetisch beschrieben worden [1]. Die Verbindungen **3**-**8** wurden 1943 von *Warren* et al. untersucht [2]. Ziel war es, ein flüchtiges und inhalativ anwendbares Amin zu finden, welches gute vasokonstriktive Aktivität und eine geringe Toxizität aufweist. Gleichzeitig erhoffte man sich eine niedrige ZNS-Stimulation. Getestet wurden die Pressor-Aktivität am Hund und die Toxizität am Kaninchen. Als besonders vielversprechend erwies sich Verbindung **3**. Sie zeigte im Vergleich zu Amphetamin (**1**) keine ZNS-Stimulation. Später wurde Verbindung **3** der Name Vonedrin verliehen [3]. Sie erreichte den pharmazeutischen Markt nicht.

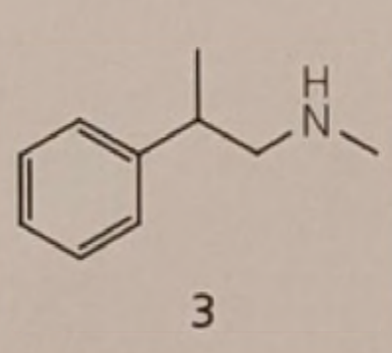


1

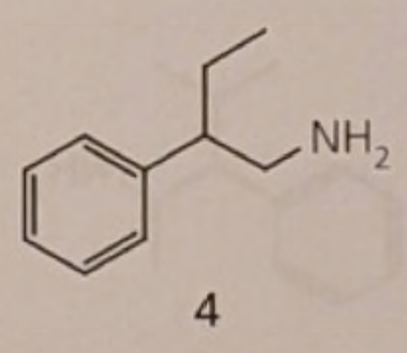
Amphetamin



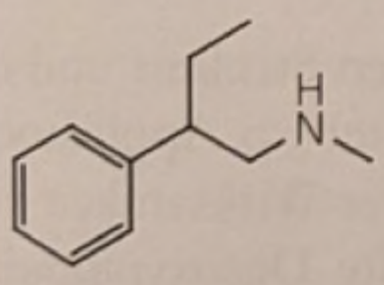
2



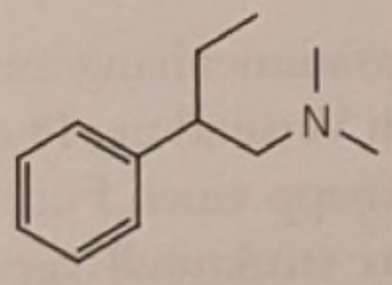
3



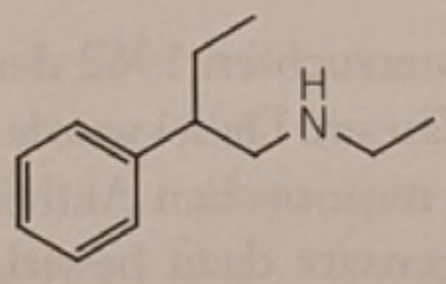
4



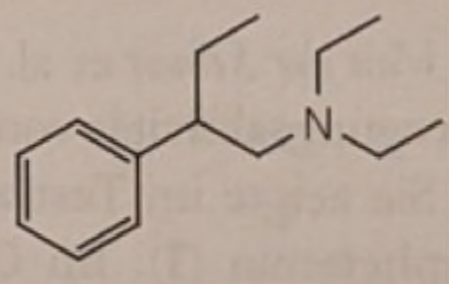
5



6



7

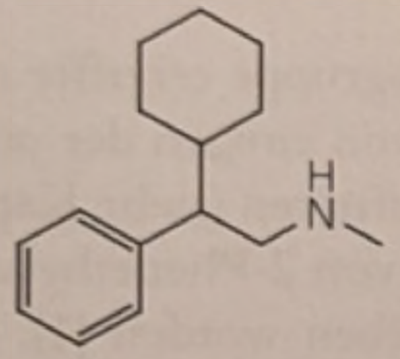


8

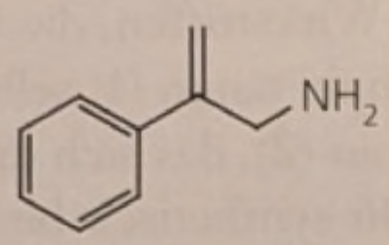
Bei der Suche nach einem Methamphetaminantagonisten (zwecks Behandlung der Abhängigkeit) wurden einige Dutzend Verbindungen untersucht, und darunter wurde auch die β-substituierte Verbindung **9** erwähnt [4].

Die Verbindung **10** wurde als Inhibitor der Dopamin-β-hydroxylase (DBH) getestet, wobei sie sich im Vergleich zu den heteroaromatischen Thienyl-Analoga (siehe Kapitel 4.3) als viel schwächer erwies. Die beiden Verbindungen **11** und **12** wurden auf dieselbe inhibitorische Aktivität geprüft, wobei ihre beiden 4-HO-Analoga um einiges potenter waren [5].

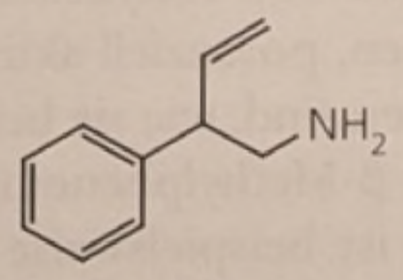
Suter und *Weston* publizierten 1942 ihre Untersuchungen an β-substituierten Phenylisopropylaminen [6]. Sie zeigten anhand der Verbindungen **13**-**16**, dass durch das Einführen eines Alkyl-Substituenten in β-Position die Toxizität in Mäusen gesenkt wird. Verbindung **13** (β-Methylamphetamin) zeigte im Hund die gleiche blutdrucksteigernde Aktivität wie Amphetamin (**1**) und war stärker als die übrigen untersuchten Substanzen. Betreffend der Toxizität fanden *Warren* et al. für **14** in Kaninchen eine LD_{50}, die ungefähr doppelt so hoch ist, wie die von Amphetamin (d.h. **14** ist immerhin noch halb so toxisch wie Amphetamin) [2]. Substanz **17** wurde ebenfalls erwähnt [2].



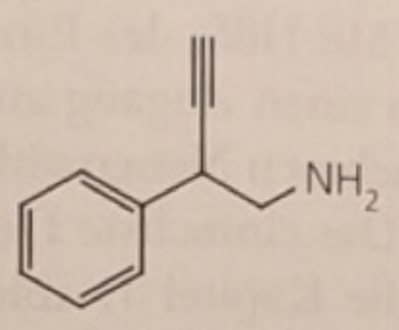
9



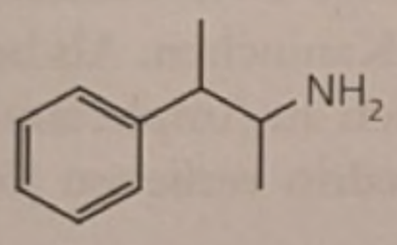
10



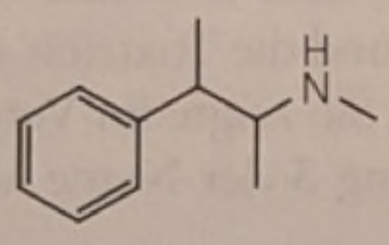
11



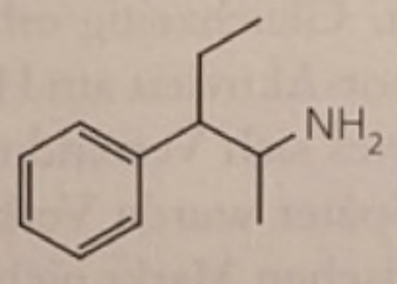
12



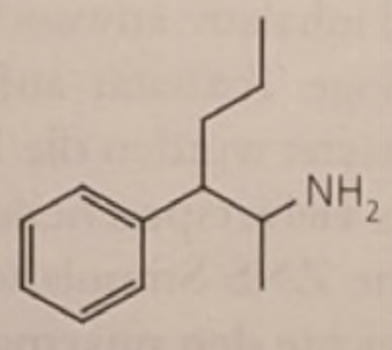
13



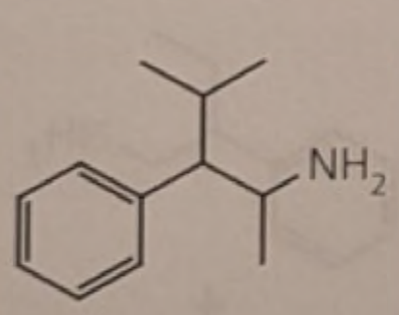
14



15

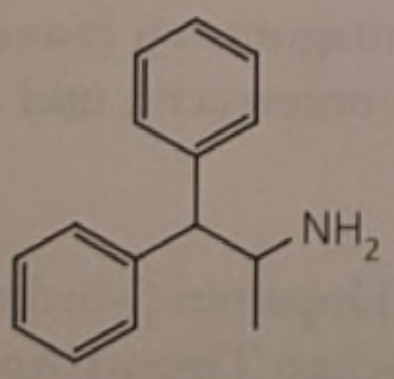


16

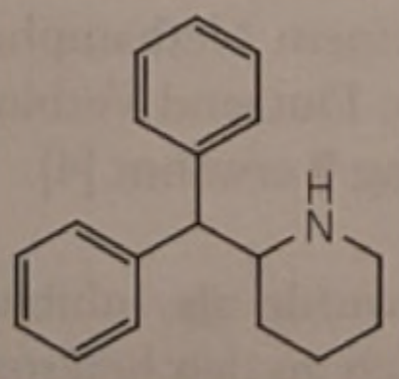


17

Van der Schoot et al. untersuchten 1962 den Zusammenhang zwischen Struktur und der Bewegungsaktivität von Mäusen. Dabei wurde auch Verbindung **18** getestet (i.p. Applikation) [7]. Sie zeigte im Test zur motorischen Aktivität knapp einen Fünftel der Wirksamkeit von Amphetamin (**1**). Im Gegensatz dazu bewirkt das strukturell verwandte Desoxypipradrol (**19**; siehe Kapitel 3.12.4.1) als Dopamin-/Norepinephrintransporter-Hemmer eine stärkere Zunahme der Lokomotion als Amphetamin (**1**).



18



19

Desoxypipradrol

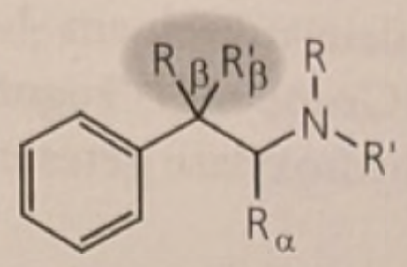
Zusammenfassung

Die wenigen untersuchten Substanzen aus dieser Serie vermögen den Blutdruck zu erhöhen und zeichnen sich tendenziell – gegenüber Amphetamin – durch eine schwächere akute Toxizität aus.

Literatur

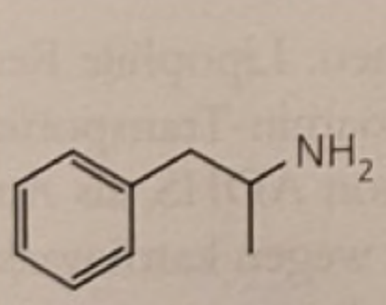
[1] T. M. Patrick, E. T. McBee, H. B. Hass. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1009.
[2] M. R. Warren, D. G. Marsh, C. R. Thompson, R. S. Shelton, T. J. Becker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1943**, *79*, 187.
[3] E. B. Leffler, H. M. Spencer, A. Burger. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2611.
[4] B. A. Faraj, Z. H. Israili, N. E. Knight, E. E. Smissman, T. J. Pazdernik. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 20.
[5] L. I. Kruse, C. Kaiser, W. E. DeWolf, P. A. Chambers, P. J. Goodhart, M. Ezekiel, E. H. Ohlstein. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 704.
[6] C. M. Suter, A. W. Weston. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 533.
[7] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.

3.9. β,β-Disubstituierte Phenylalkylamine

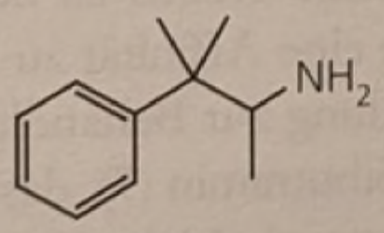


Wie bereits bei den β-substituierten Phenylalkylaminen erwähnt (Kapitel 3.8), untersuchten *Suter* und *Weston* 1942 den Einfluss von Alkylsubstituenten in β-Position von Amphetamin (**1**) auf die Toxizität sowie den Einfluss auf den Blutdruck [1]. Als einzige β,β-disubstituierte Verbindung führten sie β,β-Dimethylamphetamin (**2**) auf. Sie soll zwar eine höhere Toxizität als die β-monosubstituierten Verbindungen aufweisen, wurde aber als immer noch weniger toxisch als Amphetamin eingestuft.

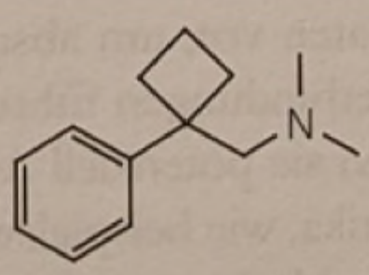
Die Phenylalkylamine **3** und **4** wurden 1962 von *Burger* und *Ong* synthetisch beschrieben [2]. Verbindungen des Typs **5** gleichen der Verbindung **3**; sie wurden im Jahre 1982 von der Firma *Boots Co.* patentiert und sollten zur Behandlung von Depressionen dienen [3]. Daraus entwickelten sich Substanzen wie **6** und **7**. Die Verbindung **7** (BTS 54 524) wurde zwar klinisch an depressiven Patienten untersucht, bewirkte jedoch nur eine ungenügende Besserung der Stimmungslage. Sibutramin, wie die Substanz **7** später benannt wurde, reduzierte vor allem das Gewicht und wurde so zur Behandlung von Adipositas (Fettsucht; BMI > 30kg/m^2) profiliert, da präklinische Studien an gesunden Probanden weder stimulatorische noch sedative Effekte zeigten [4]. Sibutramin (**7**) hemmt die Wiederaufnahme der Monoamine mit folgender Stärke: Norepinephrin ~ Serotonin > Dopamin [5]. Diesen zentral wirkenden Effekten werden die anorektischen Wirkungen zugeschrieben (siehe auch Exkurs Anorektika). Sibutramin (**7**) wurde 1999 als Medikament unter dem Namen Meridia® oder Reductil® zur Behandlung von Adipositas zugelassen, jedoch musste Anfang 2010 wegen kardiovaskulären Nebenwirkungen der Vertrieb ausgesetzt werden [6] (Siehe auch Kapitel 6.3.8).



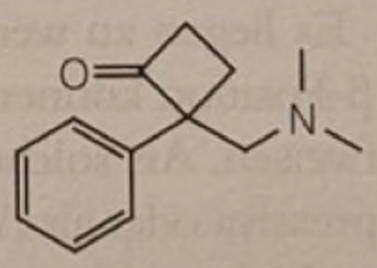
1



2

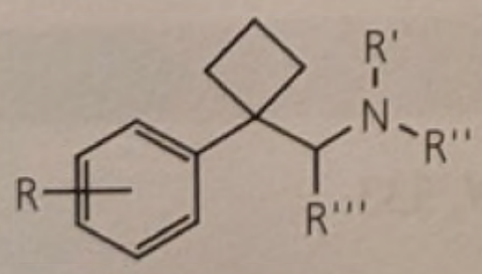


3

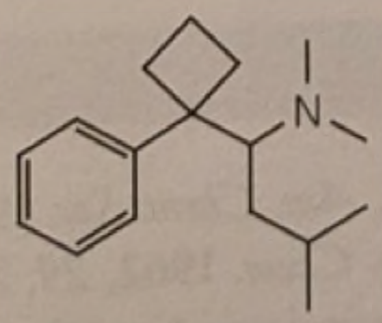


4

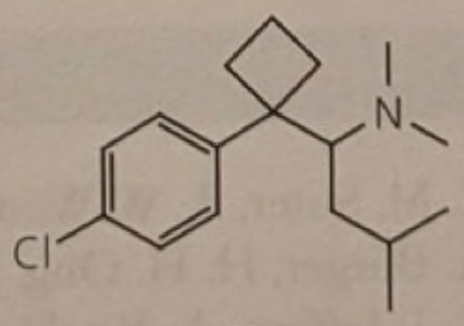
Amphetamin



5



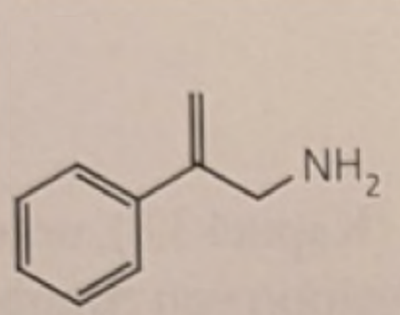
6



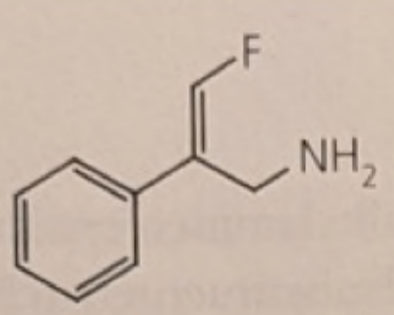
7

Sibutramin

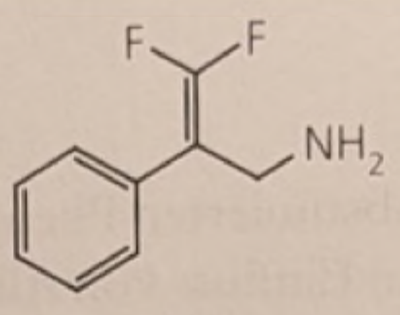
Die Verbindungen **8**-**15** dienten zur Entwicklung eines Monoaminooxidase-Inhibitors (MAOI) [7]. Von diesen erwies sich **15** als die aktivste, und so diente sie dann als Templat zur weiteren Diversifikation am Phenylring. Durch geeignete Aryl-Substituenten konnte die MAO-Selektivität gesteuert werden: mit einem 4-HO-Substituent (**16**) zugunsten der MAO-A, oder mit einer mit 4-MeO-Gruppe (**17**) zugunsten der MAO-B. Substanz **8** wurde weiter als Inhibitor der Dopamin-β-hydroxylase getestet (siehe Kapitel 3.8).



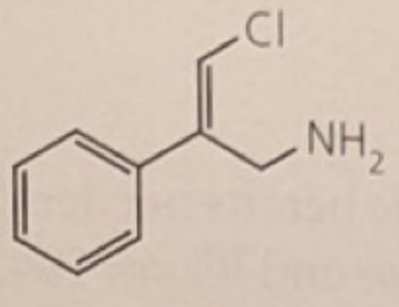
8



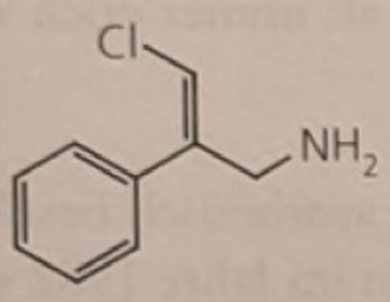
9



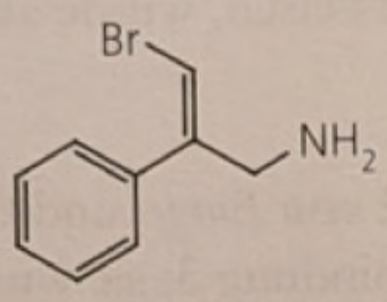
10



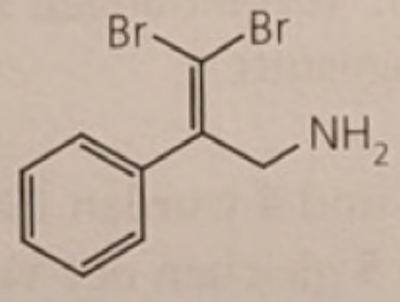
11



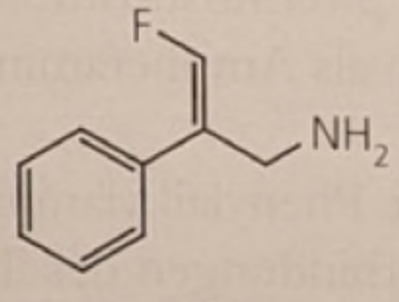
12



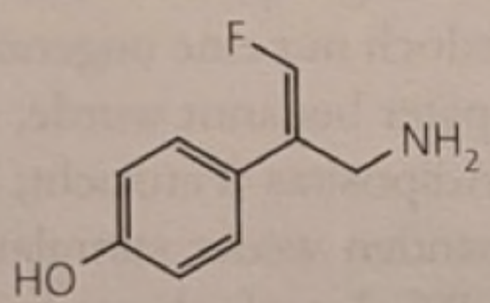
13



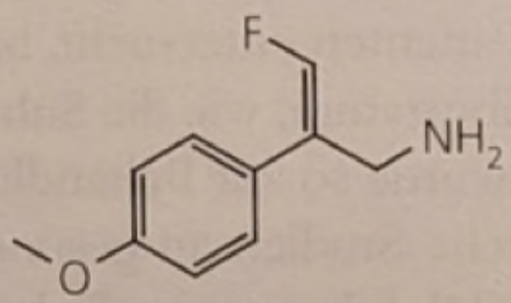
14



15



16



17

Zusammenfassung

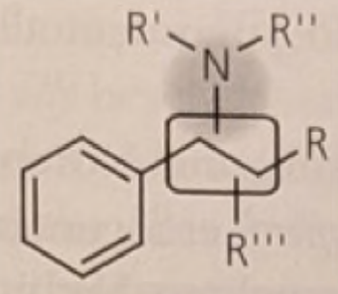
Es liegen zu wenige Daten vor, um abschließende Trends zu benennen. Lipophile Reste in β-Position können zu Verbindungen führen, die eine Affinität zu Monoamin-Transportern aufweisen. Als solche finden sie potenziell Anwendung zur Behandlung von ADHS, als Antidepressiva oder als Anorektika, wie beispielsweise Sibutramin (**7**), das aber wegen kardiovaskulären Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen wurde (siehe Kapitel 6.3).

Literatur

[1] C. M. Sutèr, A. W. Weston. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 533.
[2] A. Burger, H. H. Ong. *J. Org. Chem.* **1962**, *29*, 2588.
[3] E. J. Jeffery, A. Kozlik. Substituierte Cyclobutane, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten. DE3212682, **1982**.

[4] D. J. King, N. Devaney. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1988**, *26*, 607.
[5] G. P. Luscombe, N. A. Slater, M. B. Lyons, R. D. Wynne, M. L. Scheinbaum, W. R. Buckett. *Psychopharmacology (Berl).* **1990**, *100*, 345.
[6] http://www.abbott.de/press/show/e7340/e18095/index_de.html (21.01.2010)
[7] I. A. McDonald, J. M. Lacoste, P. Bey, M. G. Palfreyman, M. Zreika. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 186.

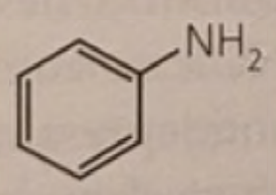
3.10. Phenylalkylamine mit variierter Aminoposition



Die beiden Pioniere *George Barger* und *Henry Hallet Dale* waren bis zum Jahr 1910 wohl die ersten, die Beziehungen zwischen Struktur und physiologischer Wirkung von organischen Substanzen des Typs „Amin" präsentierten[1]. Viele der chemisch reinen Verbindungen erhielten sie durch Isolierung aus Putreszenz (faulige Nekrose). Als Startpunkt für aromatische Alkylamine diente das in verfaultem Fleisch identifizierte 2-Phenylethylamin (PEA; **4**), von dem damals die blutdruckerhöhende Wirkung bereits bekannt war.

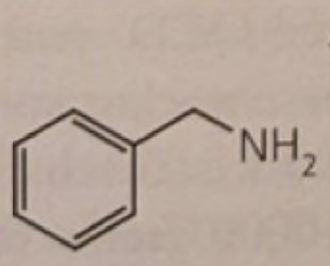
In einem Teil untersuchten sie aromatische (Alkyl-) Amine wie Anilin (**1**), Benzylamin (**2**), 1-Phenylethylamin (**3**), 2-Phenylethylamin (**4**), 3-Phenylpropylamin (**5**) und einige weitere auf die den Blutdruck beeinflussende Wirkung. Es stellte sich heraus, dass Anilin (**1**) und Benzylamin (**2**) sowie 1-Phenylethylamin (**3**) keine Wirkung auf den Blutdruck zeigten (i.v.; Katzen). Ein großer Sprung ergab sich allerdings beim Verlängern der Seitenkette auf zwei C-Atome, wodurch man 2-Phenylethylamin (**4**) erhält. 2-Phenylethylamin (**4**) zeigte eine optimale Wirkung bezüglich der Blutdruckerhöhung, denn das weitere Homologisieren der Seitenkette zu 3-Phenylpropylamin (**5**) führt bereits wieder zu einer deutlichen Abnahme der Wirkstärke. Somit ist eine 2C-Einheit (Definition siehe auch Kapitel 8.5.2) zwischen dem Aromaten und dem Amin optimal, um eine sympathikomimetische Wirkung zu erhalten.

Schließlich waren es *Barger* und *Dale*, die den Begriff „sympathikomimetisch" ins Leben riefen [1]. Als sympathikomimetisch bezeichnet man Substanzen, die auf die glatte Muskulatur des sympathischen Nervensystems ephinephrinartig (= adrenalinartig) wirken. Diese Stoffe können je nach Rezeptorprofil Wirkungen wie z.B. Broncholyse, Vasokonstriktion, Vasodilatation und auch zentralnervöse Erregung entfalten.



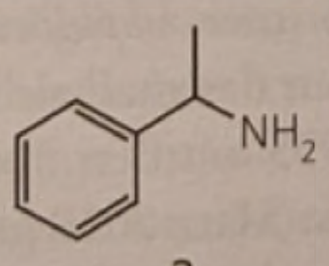
1

Anilin



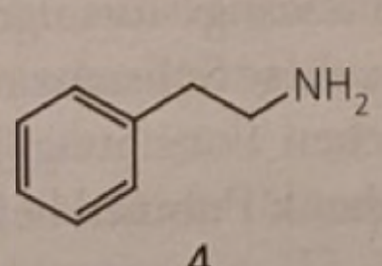
2

Benzylamin



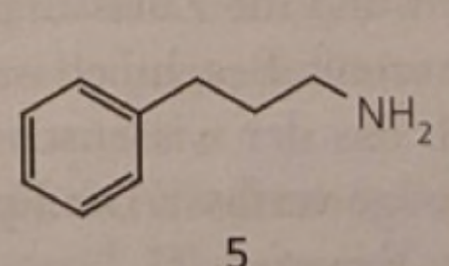
3

1-Phenylethylamin



4

2-Phenylethylamin



5

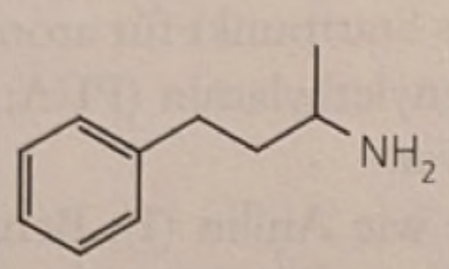
3-Phenylpropylamin

Blutdruckerhöhung in Katzen (i.v. Applikation): kein Effekt — starker Effekt — schwacher Effekt

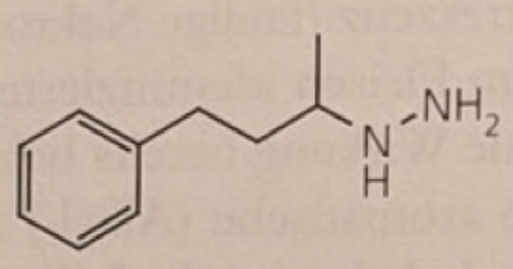
In Lokomotionsstudien mit Mäusen untersuchten *Van der Schoot* et al. 1962 verschiedenste Amine [2]. Unter ihnen fanden sich auch Analoge der Muttersubstanz Amphetamin, welche die Aminogruppe in unterschiedlicher Distanz zum Phenylring tragen. Die Verbindungen **2**-**5** sowie **6**-**7** waren in diesem Experiment allesamt inaktiv (i.p. Verabreichung).

Um Aufschluss über die Stereochemie der Norepinephrin-*N*-Methyltransferase (NMT) -Inhibitoren zu erhalten, studierten *Rafferty* et al. unter anderen die Verbindungen **3**, **3a** und **3b** [3]. Die *S*-Stereoisomere der untersuchten Verbindungen erwiesen sich tendenziell als aktiver. Das heißt im konkreten Fall, dass das *S*-Enantiomer **3a** *in vivo* ungefähr zehnmal so stark die NMT hemmte wie das Enantiomer *R*-**3b**.

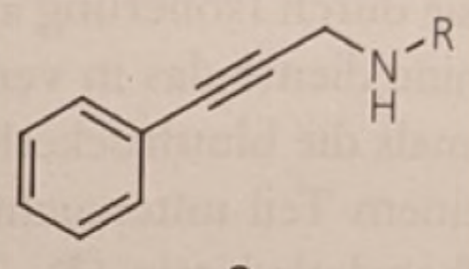
Substanzen des Typs **8** wurden von Forschenden der Firma *Eli Lilly* als MAO-Hemmer untersucht [4].



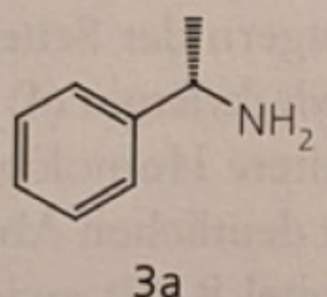
6



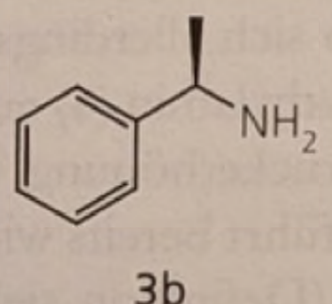
7



8



3a



3b

Eine der bekannteren Verbindungen, die nicht wie die meisten Phenylalkylamine eine 2C-Einheit zwischen der Amino-Gruppe und dem Benzol-Ring trägt, ist Fluoxetin (**9**), besser bekannt unter dem Namen Prozac® oder Fluctin®. Diese Substanz wurde 1974 erstmals öffentlich unter dem Namen Lilly 110140 erwähnt (Zusammenfassung: [5]). Es vergingen 13 Jahre, bis die amerikanische Behörde FDA im Jahr 1987 grünes Licht zur Markteinführung gab. Der racemische Wirkstoff Fluoxetin wird bis heute als Hemmstoff des Serotonintransporters (SERT) zur Behandlung von Depressionen verkauft. Näheres zum Wirkmechanismus siehe den Exkurs über Monoamin-Transporter sowie zu Antidepressiva.

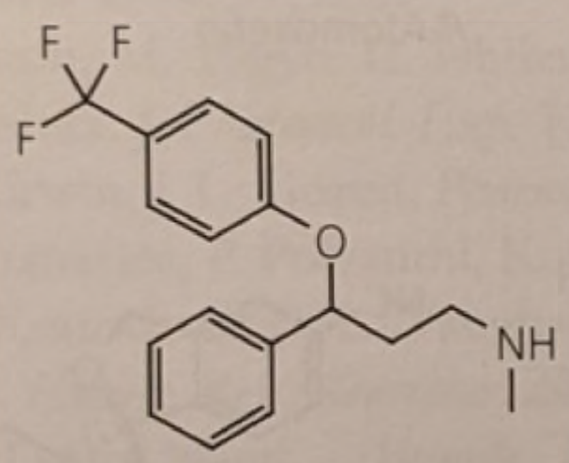
Prozac, das „Einmal-am-Tag-Medikament “, entwickelte sich zu dem am häufigsten eingesetzten Medikament gegen Depressionen weltweit. Weitere Indikationen wurden untersucht und die Zulassung für Zwangsstörungen (*Obsessive-compulsive disorder*; OCD) und Bulimie erteilt. Beachtlich ist, wie diese Substanz nicht nur das mediale Interesse weckte, sondern auch das der wissenschaftlichen Forschung. Bis 1995 wurden über 5500 wissenschaftliche Beiträge verfasst. Die Datenbank Pubmed lieferte im März 2012 gegen 10000 Treffer (Stichwort *fluoxetine*) [6].

Die Chemiker bei *Lilly* entdeckten, dass die Trifluormethyl-Gruppe am Phenoxy-Ring von Fluoxetin (**9**) die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) im Vergleich seiner aryl-unsubstituierten analogen Verbindung um den Faktor 6 verbessert und dafür die Fähigkeit, die NE-Wiederaufnahme zu hemmen, um den Faktor 200 verschlechtert [7]. Fluoxetin (**9**) wurde demnach gegenüber der unsubstituierten Verbindung um mehr als Faktor

1000 selektiver gemacht. Auf der anderen Seite reduzieren Substituenten in jeder Position im Phenoxy-Ring die Potenz für die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung (untersucht wurden nebst CF_3 auch OCH_3, CH_3, F, und Cl). Die Zusammenhänge dieser Grundstruktur wurden mit Dutzenden Derivaten, samt zugehörigem IC_{50}-Werten zur Wiederaufnahmehemmung (NE, 5-HT) in einem Patent von *Eli Lilly* beschrieben [7].

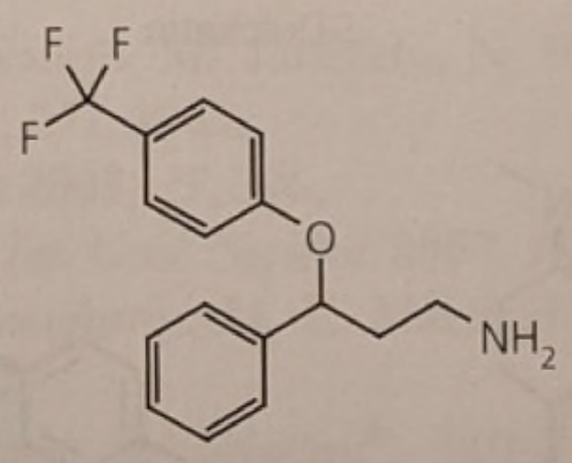
Fluoxetin (**9**) ist als Racemat auf dem Markt. Die *R*- und *S*-Enantiomere hemmen die Aufnahme von 5-HT ähnlich stark (funktioneller Assay, zusammengefasst in [5]): K_i *R*-Isomer: ~ 21nM und *S*-Isomer: ~ 16nM. Interessanterweise ändert sich das Selektivitätsprofil der Metaboliten. Bei der entsprechenden *N*-demethylierten Verbindung **10** (Norfluoxetin) ist das *S*-Isomer 14mal potenter gegenüber dem *R*-Isomer (K_i= 20nM zu 268nM, zusammengefasst in [5]).

Die Plasma-Halbwertszeit von Fluoxetin (**9**) beträgt 1–3 Tage und die des Metaboliten Norfluoxetin beachtliche 7-15 Tage. Die übliche Dosierung liegt bei 20mg pro Tag. Fluoxetin (**9**) weist auch eine relative hohe Affinität zum Serotonin r5-HT_{2A}-Rezeptor auf ([^{3}H]Ketanserin, K_i ~ 140nM) [8]. Weiter ist Fluoxetin ein CYP2D6-Inhibitor [9].



9

Fluoxetin



10

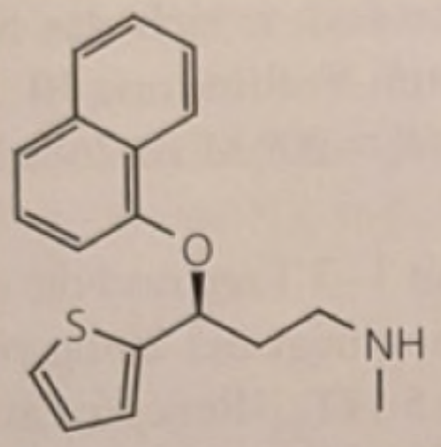
Norfluoxetin

Das Thienyl-Derivat Duloxetin (LY227942; **11**) ist ein dualer Norepinephrin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) [10]. Das (+)-*S*-Enantiomer von **11** hemmt die Serotonin-Wiederaufnahme rund zweimal potenter als (-)-*R*-**11**, und daher wurde dieses weiterentwickelt, so dass das Medikament enantiomerenrein vorliegt. Es ist ein Fluoxetin-Analog sowie ein Nachfolge-/Ergänzungsprodukt von Fluoxetin und zeichnet sich durch ein schnelleres Einsetzen der Wirkung zur Behandlung von Depressionen aus. Auch wird es zur Behandlung von generalisierten Angststörungen eingesetzt. Die Zulassung erfolgte im Jahr 2004 und seither wird es in den USA unter den Namen Cymbalta® oder Yentreve® und in der EU unter Cymbalta® sowie Xeristar® gehandelt [11]. Für Duloxetin ergaben sich diverse neue Indikationsmöglichkeiten, die nichts mit Depressionen zu tun haben, wie z.B. Schmerzzustände unterschiedlicher Art, chronische Müdigkeit, stressbedingte Inkontinenz (nur in der EU) und vorzeitige Ejakulation [12].

Atomoxetin (*R*-Konfiguration; **12**) ist ein selektiver Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer. In den USA und Deutschland ist Atomoxetin (**12**, Strattera®, Tomoxetin®, Attentin®) für die Behandlung des hyperkinetischen Syndroms (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom; ADHS) zugelassen, und es scheint derzeit das einzige nicht-stimulierende Medikament für dessen Behandlung zu sein [13] (Amphetamin und Ritalin führen im gesunden Menschen zu einer Stimulierung der Motorik und der Psyche und bergen daher ein hohes Missbrauchspotenzial; siehe Kapitel 1 und Kapitel 3.12.4.1). Der Einsatz bedarf

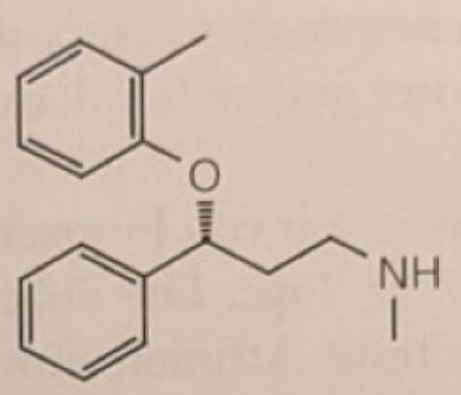
einer sorgfältigen Begleitung der medikamentierten Personen, da der Hersteller in einem Warnschreiben auf ein erhöhtes Risiko von Suizidgedanken hinweist [14].

Die Substanzen **13**-**15** (Sertralin, Paroxetin und Escitalopram) sind ein paar weitere Beispiele bekannter und z.T. hochselektiver SSRI. Neuerdings erweisen sich weniger selektive Hemmstoffe der Monoamin-Transporter als wirksamere Antidepressiva (siehe Exkurs der Antidepressiva).



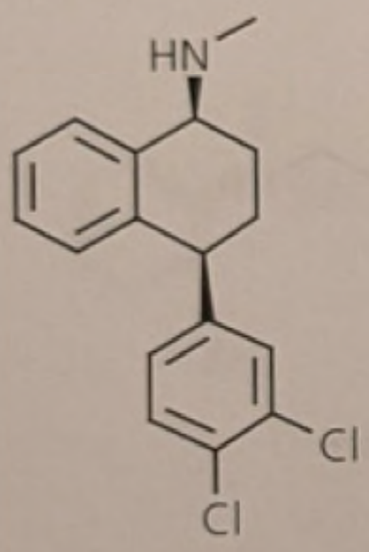
11

S-Duloxetin



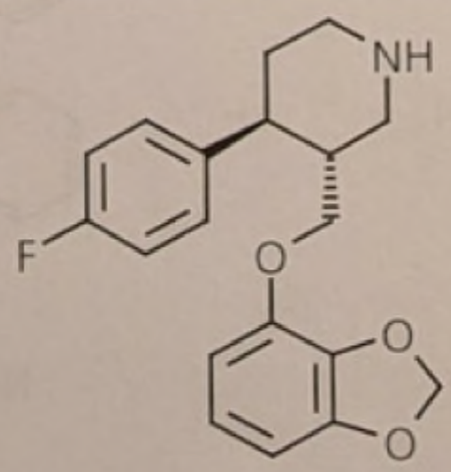
12

R-Atomoxetin



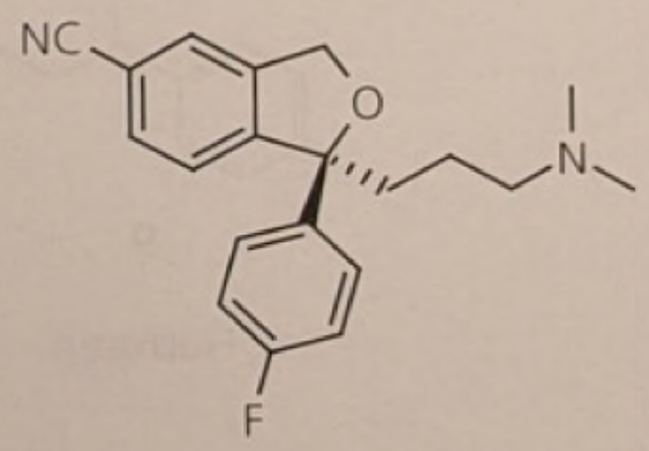
13

Sertralin



14

Paroxetin



15

Escitalopram
(Citalopram = Racemat)

Zusammenfassung

Hinsichtlich der blutdrucksteigernden Wirkung erwies sich das 2-Phenethylamin (**4**) als das wirksamste Arylalkylamin. Der Abstand von zwei Kohlenstoffatomen – vom Phenylring zum Amin – ist aber auch für andere Eigenschaften zentral. Die aromatischen Aminosäuren, von denen sich wichtige Botenstoffe wie Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin (siehe Kapitel 7.5) ableiten, verfügen über diese C2-Distanz. Es ist deshalb wenig erstaunlich, dass Entaktogene (siehe Kapitel 7.5.6) und die meisten psychedelischen Verbindungen (siehe Kapitel 8.4, 8.5 und 8.6) diesem Muster folgen. Während kürzere Phenylalkylamine im Allgemeinen pharmakologisch weniger interessante Verbindungen hervorbrachten, führt eine Kettenverlängerung (3-Phenylpropylamine) zu Hemmstoffen der Monoamin-Transporter. Diese Kettenverlängerung ist in vielen Antidepressiva, so z. B. in Fluoxetin (**9**) und Duloxetin (**11**) wiederzufinden.

Literatur

[1] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.

[2] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmans. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.

[3] M. F. Rafferty, D. S. Wilson, J. A. Monn, P. Krass, R. T. Borchardt, G. L. Grunewald. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1198.

[4] J. Mills, R. Kattau, I. H. Slater, R. W. Fuller. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*.

[5] D. T. Wong, F. P. Bymaster, E. A. Engleman. *Life Sciences* **1995**, *57*, 411.

[6] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

[7] D. W. Robertson, D. Wong. 3-Aryloxy-3-substituted propanamines. EP0273658, 1990.

[8] M. J. Owens, W. N. Morgan, S. J. Plott, C. B. Nemeroff. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 1305.

[9] H. K. Crewe, M. S. Lennard, G. T. Tucker, F. R. Woods, R. E. Haddock. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *34*, 262.

[10] A. Katoh, M. Eigyo, C. Ishibashi, Y. Naitoh, M. Takeuchi, N. Ibii, M. Ikeda, A. Matsushita. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *272*, 1067.

[11] J. L. Kirwin, J. L. Goren. *Pharmacotherapy* **2005**, *25*, 396.

[12] Z. Athanasios, P. Polyanthi, K. George. *Int. Urol. Nephrol.* **2007**, *39*, 115.

[13] C. J. Kratochvil, B. S. Vaughan, M. Daughton, M. L. Mayfield-Jorgensen, W. J. Burke. *Expert. Rev. Neurother.* **2004**, *4*, 601.

[14] Lilly Deutschland. *Aktuelle Informationen zu Strattera®*. http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2005/63_20050929.pdf, abgerufen im Mai 2012.

Exkurs: Antidepressiva

Depression – eine Volkskrankheit

Depressionen gehören zu den häufigsten Krankheiten überhaupt [1-3]. Das Risiko, während der Lebenszeit an einer Depression zu erkranken, liegt für Frauen, je nach Quelle, zwischen 10 und 25%, und für Männer zwischen 5 und 12% [2]. Mit diesen geschätzten Werten werden allein in den USA jährliche Kosten in der Größenordnung von 100 Milliarden USD verursacht. Während der volkswirtschaftliche Schaden beziffert werden kann, lassen sich die Leiden der Betroffenen nicht in Zahlen fassen [2].

Die Gruppe der Patienten mit schweren Depressionen weist eine Selbstmordrate von 5–10% auf, viel mehr als bei jeder anderen psychischen Störung. Für Patienten mit einer schweren schizophrenen Störung wird eine Selbstmordrate von 2% angegeben. Eine Depression hat weitreichende psychische und physische Folgen. Zur Feststellung des Schweregrades einer Depression dient eine Art Fragebogen, der den Namen *Hamilton depression scale* trägt. Die Symptome äußern sich durch vermindertes Interesse an Aktivitäten und Freudlosigkeit. Zu Niedergeschlagenheit und Verstimmung kommen oft Müdigkeit, Energieverlust und Gefühle von Wertlosigkeit. Angstzustände und Gedanken an Tod und Selbstmord sind typisch für diese Krankheit. Die physischen Auswirkungen, um nur einige zu nennen, reichen von Kopf-, Nacken- und Kreuzschmerzen bis hin zu Herzbeschwerden und Verdauungsstörungen.

Abb. 1. *Melencolia 1*, Kupferstich von *Albrecht Dürer* (1514), ein Sinnbild für Schwermut und Traurigkeit.

Schon seit dem Altertum versuchten Schamanen, Mediziner und Wissenschaftler ein geeignetes Mittel zu finden, um Schwermütige zu behandeln. Je nach Epoche kamen Mixturen aus Pflanzen, Alkohol und Opium zum Einsatz. Es würde den Rahmen dieses Exkurses sprengen, eine Übersicht der antidepressiv wirkenden Pflanzen zu geben. Der vielleicht bekannteste pflanzliche Vertreter ist das Johanniskraut, dessen Wirksamkeit systematisch untersucht wurde [4]. Ein Review-Artikel fasst 2009 zusammen [5]: *„St. John's wort superior to placebo and similar to antidepressants for major depression but with fewer side effects."* [a)]

Ohne wissenschaftliche Kenntnisse wurde früher auch lithiumhaltiges Mineralwasser als stimmungsstabilisierend angepriesen und verwendet. Welches Mittel wirklich das erste Antidepressivum war, lässt sich diskutieren, da auch Amphetamin und Methamphetamin zur Depressionsbehandlung verwendet wurden (siehe Kapitel 2 und 3.1.1.1).

Therapien ohne Substanzeinnahme – wie z.B. Schlafentzug, der kostenlos ist und bei einer Mehrheit der Gemütskranken bereits am Tag darauf antidepressive Wirkung zeigt – werden hier nicht behandelt, mehr dazu findet man in Ref. [6].

Lithium: eine Zufallsentdeckung hilft Manisch-Depressiven

Noch bevor synthetische Mittel wie Iproniazid (**1**) und Isoniazid (**2**) die Patienten erreichten, wurden lithiumhaltige Getränke bereits um die vorhergehende Jahrhundertwende als Heilmittel verwendet. Der Konsum von lithiumhaltigem Wasser – *Londonderry Lithia* – dem heilende und stärkende Kräfte zugesprochen wurden (Abb. 2), begann im Nordosten der USA, in Londonderry, wo eine natürliche Quelle beachtliche Mengen an Lithium-Ionen enthält [7]. Im Jahre 1929 kam ein anderes Getränk auf den Markt: *Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda.* Ein Erfrischungsgetränk, dem Lithiumcitrat zugesetzt war. Später wurde der Name der Limonade in *7 Up* geändert. Ihr wurden vor allem nach übermässigem Alkoholkonsum stimmungsstabilisierende Eigenschaften zugeschrieben. Mittlerweile enthält *7 Up* kein Lithium mehr.

Sehr wahrscheinlich unabhängig von diesen Anpreisungen und Beurteilungen versuchte der australische Psychiater *John Cade* Ende der 1940er Jahre eine Hypothese zu verifizieren, die – wie wir heute wissen – falsch war [8]. *Cade* war der Meinung, manisch-depressive Störungen würden durch ein Toxin verursacht, das einerseits im Gehirn zu finden sei und andererseits im Urin ausgeschieden werde. Seine Vermutungen überprüfte er, indem er Meerschweinchen den Urin von Manisch-Depressiven verabreichte, die daraufhin starben. In Folgeexperimenten untersuchte er einige Komponenten des Urins und erkannte die für seine Versuchstiere tödliche Wirkung von Harnstoff. Beim Experimentieren mit der schlecht löslichen Harnsäure erprobte *Cade* verschiedene Metallsalze, um die Löslichkeitsprobleme zu überwinden, und erzielte die besten Ergebnisse mit Lithium-Ionen. Die Meerschweinchen, die den mit Lithium angereicherten Urin erhielten, beruhigten sich. Seine Beobachtung wurde bestätigt, als er ein weiteres Lithiumsalz testete und die gleichen Effekte feststellte. Daraufhin entschloss sich *Cade*, erste manisch-depressive Patienten mit Lithium zu behandeln. Trotz der Mängel seiner Toxintheorie waren seine klinischen Versuche von Erfolg gekrönt. Nach weiteren Tests, bei denen die Patienten dauerhaft geheilt schienen, veröffentlichte *Cade* seine Befunde 1949 im „Medical Journal of Australia": *Lithium salts in the treatment of*

[a)] „Das echte Johanniskraut ist dem Plazebo überlegen und erweist sich zur Behandlung einer klinischen Depression als gleichwertig wie Antidepressiva, es zeigt jedoch weniger Nebenwirkungen."

psychotic excitement [9]. Aufgrund *Cades* mangelnder internationaler Reputation und dem geringen Bekanntheitsgrad der Zeitschrift wurde der Artikel wenig beachtet und erst später durch den dänischen Psychiater *Mogens Schou* aufgegriffen, der die Resultate 1954 verifizierte. *Schou* et al. bestätigten in ihrer randomisierten Studie (*The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts*) *Cades* Erkenntnisse [10]. *Schou* wurde darauf zum Verfechter der Lithium-Therapie, und der Siegeszug in Europa begann. *Schou* publizierte 1967 die Resultate seiner Langzeitstudie bei Patienten mit bi- und unipolaren Störungen, die Lithium prophylaktisch über mehrere Jahre einnahmen. Bei 70–80% der Patienten wurde dadurch das Auftreten depressiver und manischer Phasen verhindert [8]. Das unpatentierbare Pharmakon setzte sich jedoch nicht überall schnell durch, wie *Shorter* 2009 schreibt [11]: „*In 1970, the United States became the 50th country to admit lithium to the marketplace. Meanwhile, interest in lithium for the prophylaxis of depression was growing apace and today the agent is widely prescribed for that indication, even though it has not been accepted by the Food and Drug Administration. Lithium was almost derailed by a small group of opponents from the Maudsley Hospital and its status today is threatened by the 'mood stabilizers'.*“ [b]

Nachdem lithiumhaltige Erfrischungsgetränke schon vor hundert Jahren populär gewesen waren, *John Cade* die Wirkung der Lithiumsalze per Zufall entdeckt und *Schou* sie 1954 bestätigt und propagiert hatte, publizierten japanische Wissenschafter sechs Dekaden später, 2009 im *British Journal of Psychiatry* unter dem Titel *Lithium levels in drinking water and risk of suicide* folgende Resultate: Je höher der Lithiumionenwert im Trinkwasser, desto geringer die Selbstmordrate.

Abb. 2. Werbung (um1900) für lithiumhaltiges Londonderry-Wasser [48].

[b] „Im Jahr 1970 wurde Lithium im 50. Land, den Vereinigten Staaten, auf dem Markt eingeführt. In der Zwischenzeit war das Interesse an Lithium für die Prophylaxe von Depressionen von starkem Wachstum geprägt und heute wird das Mittel häufig für diese Indikation verschrieben, obwohl es von der Food and Drug Administration (FDA) nie zugelassen wurde. Der Vormarsch von Lithium scheiterte fast an einer kleinen Gruppe von Gegnern aus dem Maudsley Hospital, und heute wird sein Status von Stimmungsstabilisatoren bedroht.“

Dazu untersuchten sie in 18 japanischen Gemeinden den statistischen Zusammenhang zwischen Lithium im Trinkwasser und den Selbstmordraten [12]. Die Studienresultate wurden jedoch debattiert, da regionale Faktoren wie Arbeitslosigkeit nicht mit in die Auswertung einbezogen worden waren [49]. Heutzutage hat Lithium seinen festen Stellenwert bei der Behandlung von bipolaren Störungen d.h. manisch-depressiver Patienten. Menschen, deren Stimmung von „himmelhochjauchzend" bis „zu Tode betrübt" schwankt, kann mit Lithium-Präparaten gut geholfen werden. Psychische Effekte treten erst nach länger anhaltender Einnahme zutage.

Lithium-Verbindungen können eine Hypothyreose hervorrufen und sind wegen ihrer ausgeprägten Fruchtschädigung in der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Übrigens wurden auch Rubidium-Salze erfolgreich zur Behandlung von Depressionen verwendet [13].

Amphetamine für Depressive

Auf der intensiven Suche nach vermarktungsfähigen Indikationen für Amphetamin in den 1930er Jahren stand natürlich auch die (vorübergehende) stimmungsaufhellende Wirkung im Rampenlicht (zum historischen Ablauf sei auf die akribischen Arbeiten von *Rasmussen* verwiesen [52-54]. Siehe auch Kapitel 2.1, sowie

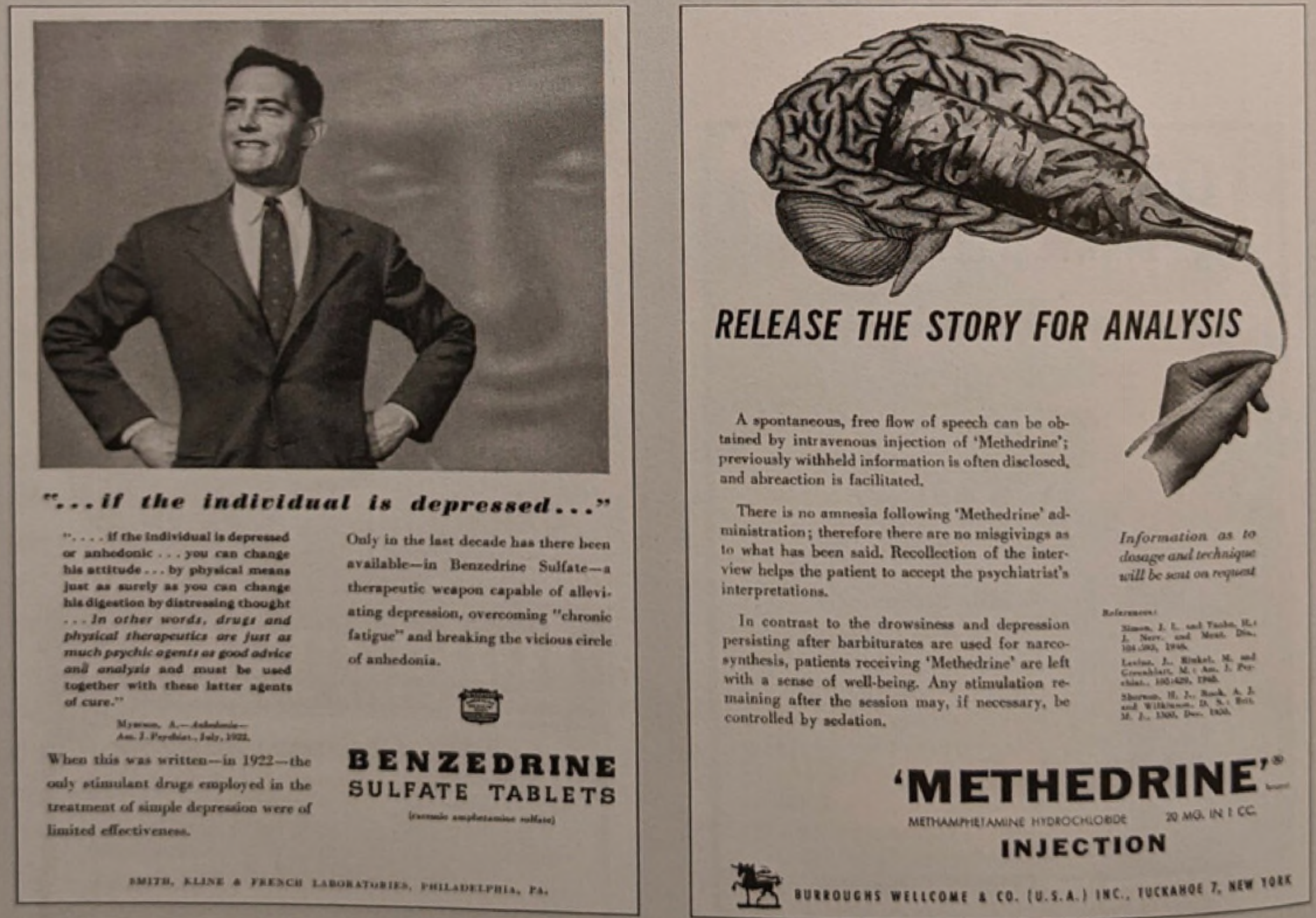


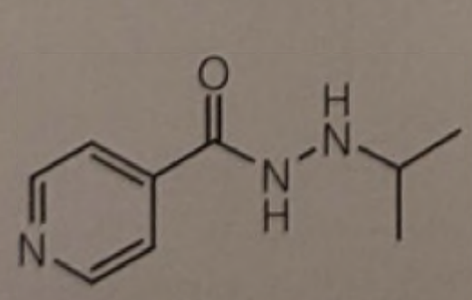
Abb. 3. Benzedrin (Amphetamin, l: 1945 [50]) und Methedrin (Methamphetamin, r: 1952 [51]) wurden beide intensiv als Antidepressiva vermarktet.

3.1.1.1 für Methamphetamin). Ab Ende 1937 durfte *Smith, Kline and French* (*SKF*) in bedeutenden medizinischen Zeitschriften Werbung für Amphetamin als Antidepressivum (und viele weitere Indikationen, siehe auch Exkurs Anorektika) betreiben. Diese wurde so formuliert, dass sich nahezu jeder angesprochen fühlen durfte, und war – wie für diese Zeit üblich - sehr plakativ (siehe Abb. 3 und die Abb. in den genannten Kapiteln). Für die Markteinführung von Methamphetamin funktionierten die selben Vorgehensweisen. Die rasch aufkommenden Suchtprobleme und starken Nebenwirkungen wurden erst etliche Jahre später offiziell (an)erkannt, was schließlich in den 1960er Jahren zur Aufnahme der Substanzen in die Liste der kontrollierten Substanzen führte. 1969 schätzte die amerikanische FDA die Jahresproduktion auf 10 Milliarden Tabletten à 10mg Amphetamin. Die Suchtproblematik war enorm (siehe Kapitel 2.1 und 3.1.1.1), und dies unabhängig davon, für welche Indikation Amphetamin oder Methamphetamin ursprünglich verschrieben wurde.

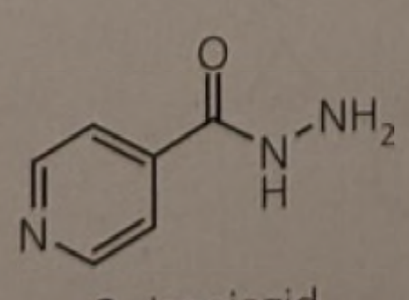
Vom Anti-Tuberkulosemittel zum ersten synthetischen Antidepressivum

Hydrazin (**3**), welches im Zweiten Weltkrieg noch als Raketentreibstoff benutzt wurde, fand in den frühen 1950er Jahren den Weg in die Labors von *Hoffmann-La Roche* und wurde dort mit der Isonicotinsäure kombiniert (**4**). Die synthetisierten organischen Hydrazinderivate zeigten in Tierversuchen eine potente antituberkulose Aktivität. *Selikoff* und *Robitzek* waren die ersten, die bemerkten, dass sich nicht nur der physische Zustand der Patienten mit Tuberkulose (TB) stark verbesserte, sondern auch ihr psychischer. In ihrer Publikation (*Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid*) beschrieben sie 1952 die ausgelassene Stimmung in der Tuberkuloseklinik wie folgt: *„a subtle general stimulation . . . the patients exhibited renewed vigor and indeed this occasionally served to introduce disciplinary problems“* [a] [14]. In ihrem Bericht legen sie wissenschaftlich und engagiert dar, welche Verbesserungen die TB-Patienten erlebten, die mit Iproniazid (Marsilid®, **1**) und Isoniazid (Rimifon®, **2**) behandelt wurden. Offensichtlich zeigten diese nicht nur Erleichterung über den Verlauf der Genesung, sondern entwickelten eine Euphorie, die über die normale Entlastung hinaus andauerte.

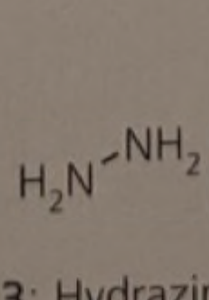
Es war deshalb nicht verwunderlich, dass die gute Nachricht der Öffentlichkeit auch außerhalb der Fachzeitschriften verkündet wurde. Als Exempel wird hier auf das umfangreiche Online-Archiv des TIME Magazins zurückgegriffen. Es belegt, was und wie außerhalb der Fachwelt publiziert wurde und welche Relevanz die wissenschaftliche Forschung in den Alltag der Menschen brachte. So erschien im TIME-Magazin ein ausführlicher Artikel über den Versuch, der die glücklichen Zustände der Patienten wie folgt zusammenfasst: *„In Staten Island's Sea View Hospital, patients who had taken the drugs danced in the wards, to the delight of news photographers“* [b] [15].



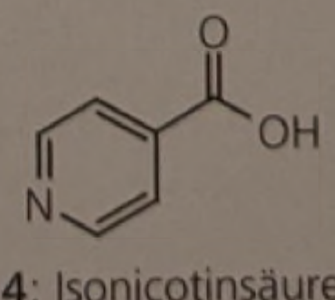
1; Iproniazid



2; Isoniazid



3; Hydrazin



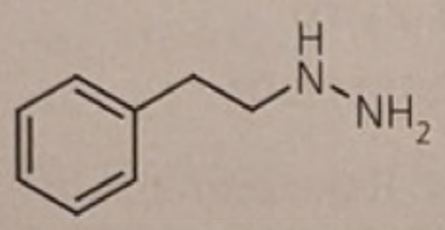
4; Isonicotinsäure

[a] „eine subtile allgemeine Stimulation... Die Patienten zeigten neuen Elan, was in der Tat gelegentlich zu disziplinarischen Problemen führte.“

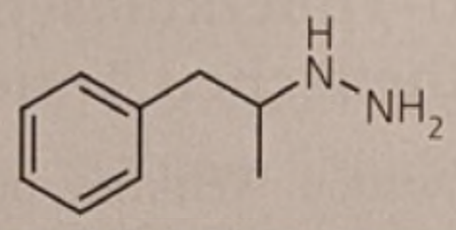
[b] „Im *Staten Island's Sea View Hospital* tanzten jene Patienten, die die Wirkstoffe genommen hatten, auf den Krankenstationen, dies sehr zur Freude der Pressefotografen.“

Einige Jahre später begriff der Psychiater *Nathan Kline* als erster das volle Potenzial von Iproniazid (**1**) zur Bekämpfung von Depressionen. 1957 publizierte *Kline* zusammen mit *Loomer* und *Saunders* „*A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer*", was wiederum den Weg in die breite Öffentlichkeit fand und vom TIME Magazin unter dem Titel „Psychic energizer" so kommentiert wurde: „*Medical researchers reported last week that they have found a sort of un-tranquilizer – a drug that shows promise in treating mental patients suffering from depression*" [a] [16].

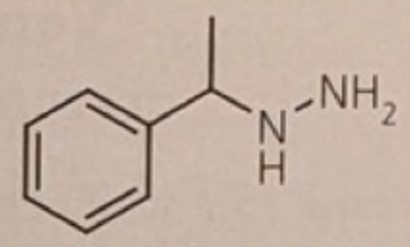
Es folgten etliche weitere Hydrazin- oder Hydrazid-Derivate: *Levy* und seine Mitarbeiter untersuchten Aminoxidasen [17, 18]. Die gezeigten Hydrazin-Derivate (**5-11**, siehe auch Kapitel 3.3) binden irreversibel an die Monoaminoxidase (MAO) und führten zu schwerwiegenden Leberschädigungen, weshalb sie heutzutage obsolet sind. Die typischen Wechselwirkungen, die inhärent mit einer unselektiven und irreversiblen MAO-Hemmung verbunden sind (Tyramin-Effekt), fallen im Vergleich zur Hepatotoxizität verhältnismäßig kontrollierbar aus.



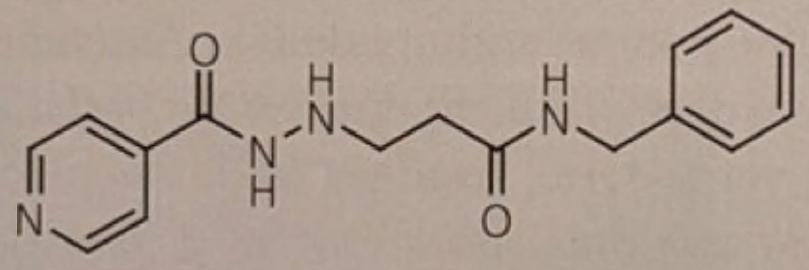
5; Phenelzin



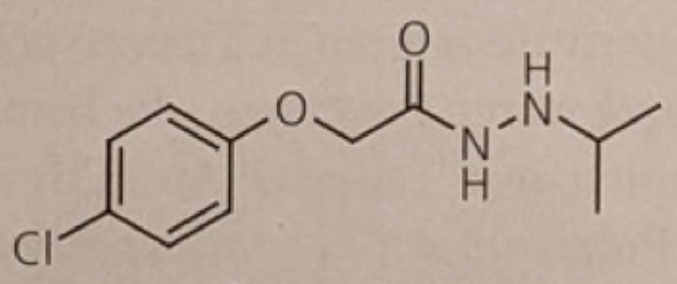
6; Pheniprazin



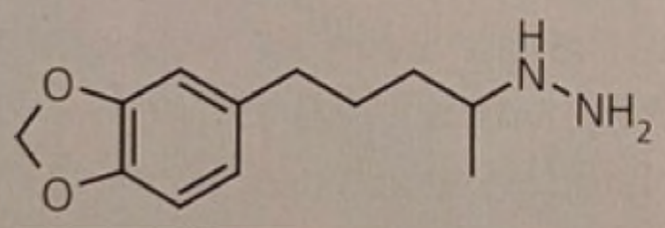
7; Mebanazin



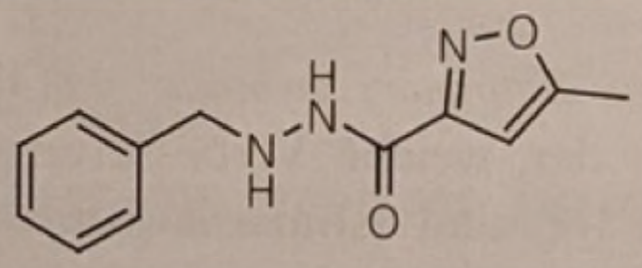
8; Nialamid



9; Iproclozid

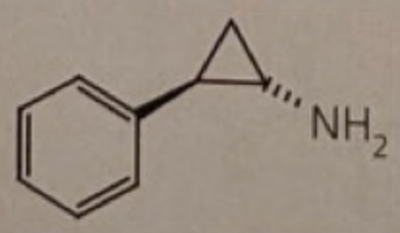


10; Safrazin



11; Isocarboxazid

Ende der 1950er Jahre kam auch Tranylcypromin (**12**, siehe Kapitel 3.11 sowie Exkurs Aminoxidasen) als unselektiver und nahezu irreversibler MAO-Hemmer ins Spiel [19]. Trotz seiner Wechselwirkung mit tyraminreicher Nahrung hält sich Tranylcypromin (**12**) bis heute zur Behandlung von therapieresistenten Depressionen auf dem Markt. Eine leberschädigende Wirkung ist nicht bekannt. Obwohl nach Aussagen depressiver Patienten die Wirksamkeit sehr gut und die Unverträglichkeit mit tyraminreichen Nahrungsmitteln gut kalkulierbar ist, gilt es heutzutage als veraltet.

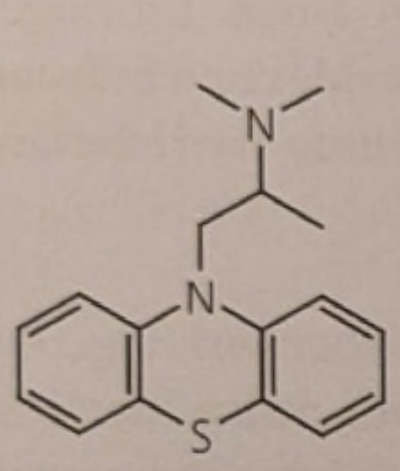


12; Tranylcypromin

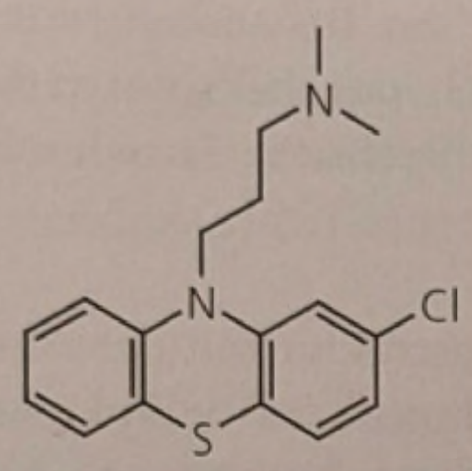
[a] „Letzte Woche berichteten Forscher, dass sie eine Art Un-Beruhigungsmittel gefunden haben – eine Substanz die Hoffnung verspricht, an Depression leidende Patienten behandeln zu können."

Ein Antihistaminikum steht Modell für tricyclische Antidepressiva und Neuroleptika: Die Ära der Trizyklika

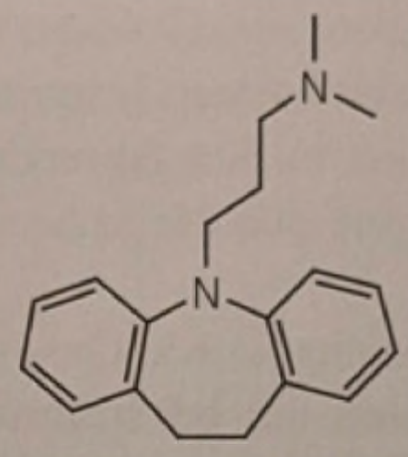
Es war deshalb absehbar, dass diesen Substanzen (Hydrazinderivate und Tranylcypromin) zur Behandlung von Depressionen eine neue, nebenwirkungsfreiere Substanzklasse folgen musste; mit einem kleinen Umweg über Promethazin (**13**), von dessen antihistaminischen Eigenschaften erstmals 1949 in der Fachliteratur berichtet wurde [20]. 1950 wurde Chlorpromazin (**14**, siehe auch Kapitel 3.15) von *Charpentier* zum ersten Mal synthetisiert und patentrechtlich geschützt [21]. Die mittelstarke D_2-antagonistische Wirkung konnte durch Kettenverlängerung noch weiter günstig beeinflusst werden. Aus dem H_1-Antihistaminikum **13** wurde der antipsychotische Wirkstoff **14**.



13; Promethazin



14; Chlorpromazin



15; Imipramin

Wie aus dem Wirkspektrum in Tabelle 1 ersichtlich, hat Chlorpromazin (**14**) die höchste Affinität zu Dopamin-D_2-Rezeptoren, weshalb es bereits seit Mitte der 1950er Jahre als Neuroleptikum zur Behandlung von schizophrenen Patienten verwendet wurde. Die hohe H_1-Affinität erklärt, warum es zentral stark dämpfend und sedierend wirkt [3].

Inspiriert durch die antipsychotischen Eigenschaften von Chlorpromazin (**14**) und möglicherweise auf Grund chemischer und metabolischer Überlegungen ersetzten die Chemiker von *Geigy* (*Haefliger* und *Schindler* [23]) das Schwefelatom durch eine „Ethylen-Brücke", also zwei CH_2-Einheiten, und veränderten so die Winkelung und die Spreizung der beiden Aromaten. Daraus resultierte G22355, das zweite Antidepressivum, welches später den Namen Imipramin (**15**) erhielt und als Tofranil® in die Geschichte eingehen sollte (Abb. 4). Aus Tabelle 1 lässt sich entnehmen, dass durch die Ringerweiterung die Affinität zu den Monoamin-Transportern drastisch zunimmt und die Affinität zu

Tabelle 1. Änderung von Affinitätsprofilen durch kleine Strukturvariationen. Alle Werte aus [22].

Verbindung	K_i (nM)			
	H_1	SERT	NET	D_2
Promethazin (**13**)	0.20	nb [a]	nb	240
Chlorpromazin (**14**)	0.18	1300	2443	2
Imipramin (**15**)	37	20	50	762

a) nicht bestimmt

Histamin- und Dopaminrezeptoren abnimmt. Im Jahre 1955 stellte *Geigy* dem Schweizer Psychiater *Roland Kuhn* Imipramin (**15**) zur Verfügung. Dieser verabreichte Imipramin (**15**) schizophrenen Patienten, jedoch ohne bedeutsame Verbesserungen feststellen zu können. *Kuhn*´s Bestreben, die Untersuchungen gründlich durchzuführen, wurde belohnt: An Patienten mit schweren Depressionen zeigte sich dagegen eine deutliche Verbesserung; Er publizierte seine Beobachtungen 1958 und fasste zusammen: „*While in a number of instances, neurotic, schizophrenic or other depressions were also benefited by the drug, particularly when used in combination with chlorpromazine, electroshock or psychotherapy, it is concluded that imipramine hydrochloride is primarily indicated and effective in the treatment of endogenous depression*“ [a] [24]. 1958 war Imipramin (**15**, siehe auch Kapitel 3.15) auf dem Markt und galt bis zur Ablösung durch die SRI (= Serotonin Reuptake Inhibitoren) anfangs der 1980er Jahre als „Gold-Standard“ zur Behandlung von Depressionen. Im Zuge der Erfolgsgeschichte von Imipramin (**15**), das als Prototyp dieser trizyklischen Substanzklasse gilt, kamen in den Jahren und Jahrzehnten danach etliche weitere trizyklische Antidepressiva auf den Markt.

Einerseits wurde diese Grundstruktur mit der Absicht, Nebenwirkungen zu minimieren und ein bestimmtes Wirkprofil zu optimieren, immer wieder kreativ und offensichtlich mit Erfolg abgeändert. Andererseits waren vordergründig wohl auch finanzielle Interessen im Spiel, indem patentrechtliche Lücken ausgenutzt wurden, um wenig innovative „Me-too“-Produkte zu lancieren. Gezeigt sind Wirkstoffe dieser Substanzklasse, tri-, später tetrazyklische Verbindungen, die zugelassen wurden

Abb. 4. l: Werbung für Imipramin (Tofranil®), 1962. r: Ausdruckstarke Bildsprache bei der Werbung für Tofranil® [25].

[a] „Obgleich in zahlreichen Fällen neurotische, schizophrene oder andere Depressionen durch die Substanz ebenfalls günstig beeinflusst wurden, besonders in Kombination mit Chlorpromazin, Elektroschock oder Psychotherapie, ist man zum Schluss gekommen, dass Imipramin-Hydrochlorid primär bei der Behandlung der endogenen Depression indiziert und wirksam ist.“

und sich auf dem Markt befinden oder befunden haben. Die folgende, unvollständige Übersicht (Abb. 5) gibt einen qualitativen zeitlichen Ablauf des Erscheinens der Moleküle wieder. Die Daten wurden aufgrund des ersten wissenschaftlichen Erscheinens, bzw. ihrer Publikation aus der Online-Datenbank Pubmed [26] erstellt.

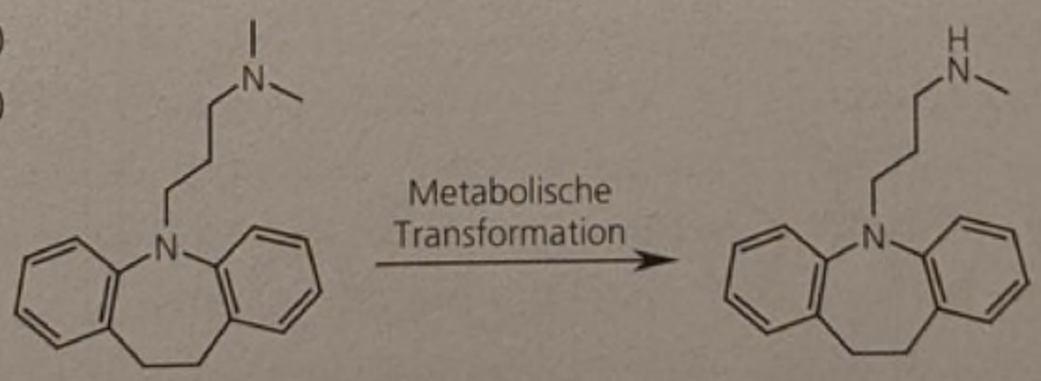
In älteren Lehrbüchern werden Trizyklika in drei Klassen hinsichtlich ihres Wirkprofils unterteilt:

- **Amitriptylin-Typ** (z.B. Amitriptylin; **17**, Doxepin; **18**): Therapeutische Erstwirkung soll sedierend-anxiolytisch und stimmungsaufhellend sein.
- **Desipramin-Typ** (z.B. Desipramin; **24**, Nortriptylin; **25**): Bei gehemmten Depressionen; neben der stimmungsaufhellenden auch eine antriebssteigernde Wirkkomponente. Darf nicht bei suizidgefährdeten Patienten angewendet werden!
- **Imipramin-Typ** (z.B. Imipramin; **15**): Die Stoffe sind bezüglich des Antriebs weder sedierend, noch stimulierend, also eher antriebsneutral, aber stimmungsaufhellend.

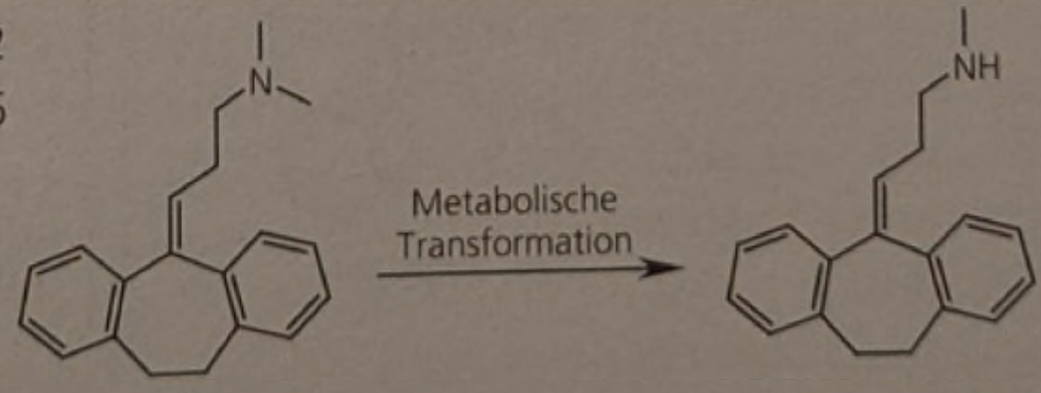
Bedenkt man, dass Desipramin (**24**) und Nortriptylin (**25**) quasi die antriebssteigernden Hauptmetaboliten von Imipramin (**15**) und Amitriptylin (**17**) sind, dann wird klar, dass eine Unterteilung in Typen irreführend ist. Da die Gesamtwirkung von Amitriptylin (**17**) als sedierender beschrieben wird als die von Imipramin (**15**), kann man daraus

Tabelle 2. Affinitäten trizyklischer Antidepressiva und deren Metaboliten gegenüber Monoamin-Transporter sowie dem 5-HT_{2A}-Rezeptor [28].

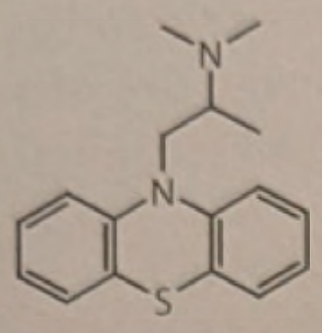
Substanz	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)	5-HT_{2A} K_i (nM)
Imipramin (**15**)	31	71	130
Desipramin (**24**)	4	400	300
Amitriptylin (**17**)	45	70	12
Nortriptylin (**25**)	5	330	26



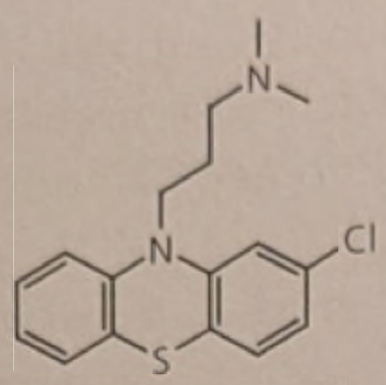
15; Imipramin — neutral? → **24**; Desipramin — stimulierend



17; Amitriptylin — sedierend? → **25**; Nortriptylin — stimulierend

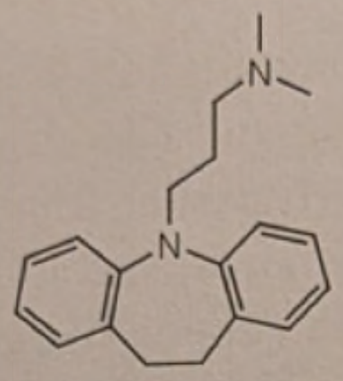


13; Promethazin

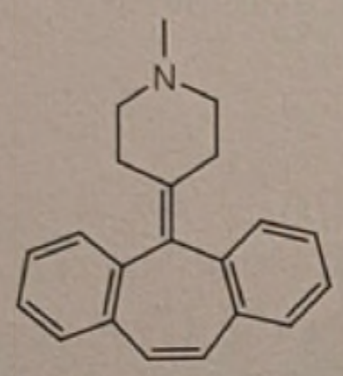


14; Chlorpromazin

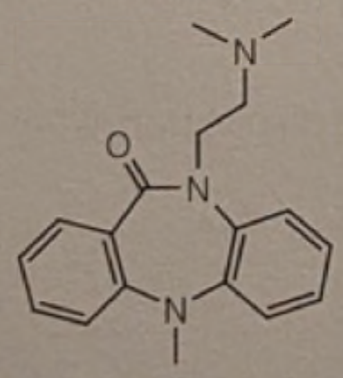
1950



15; Imipramin

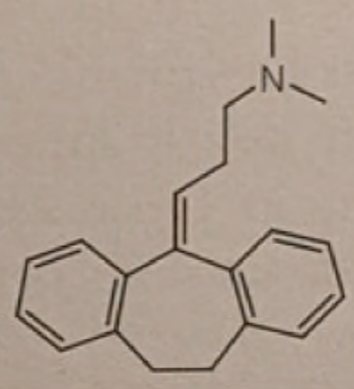


16; Cyproheptadin

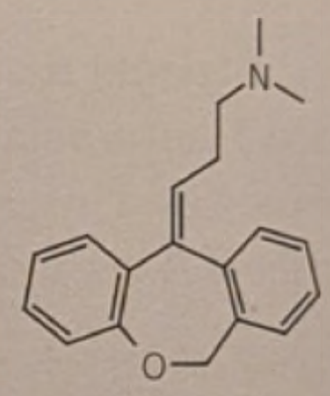


19; Dibenzepin

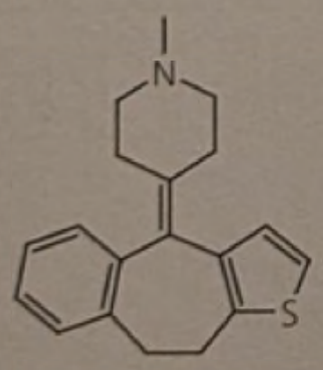
1960



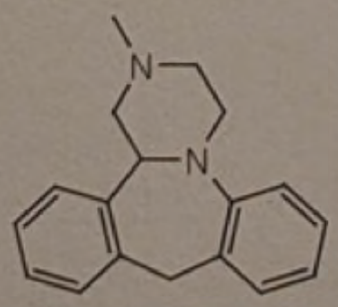
17; Amitryptilin



18; Doxepin

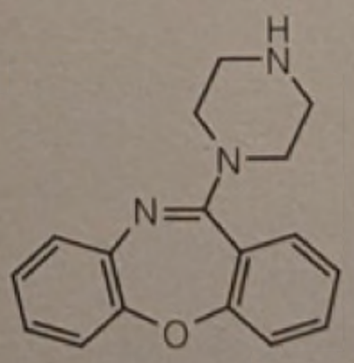


20; Pizotifen

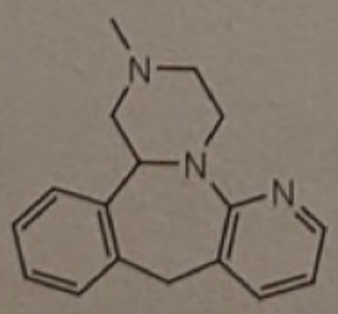


21; Mianserin

1970



22; Amoxapin



23; Mirtazapin

1980

Abb. 5. Teilweise *Me-too*-Strategie bei der frühen Entwicklung der trizyklischen Antidepressiva. Diese dauerte auch nach 1980 an (z.B 1992: Olanzapin, Umsatz 2008: 4.7Mia USD).

schließen, dass Amitriptylin (**17**) selbst (ohne seinen Metaboliten) stärker sedierend wirkt, als Imipramin (**15**) alleine.

Wichtig zu erwähnen ist, dass all diese trizyklischen Antidepressiva eine hohe akute Toxizität besitzen, was für ein Antidepressivum besonders ungünstig ist. In manchen Fällen ist das Drei- bis Vierfache einer Tagesdosis bereits tödlich! Neuere Substanzklassen zeichnen sich glücklicherweise durch eine viel größere therapeutische Breite aus [27].

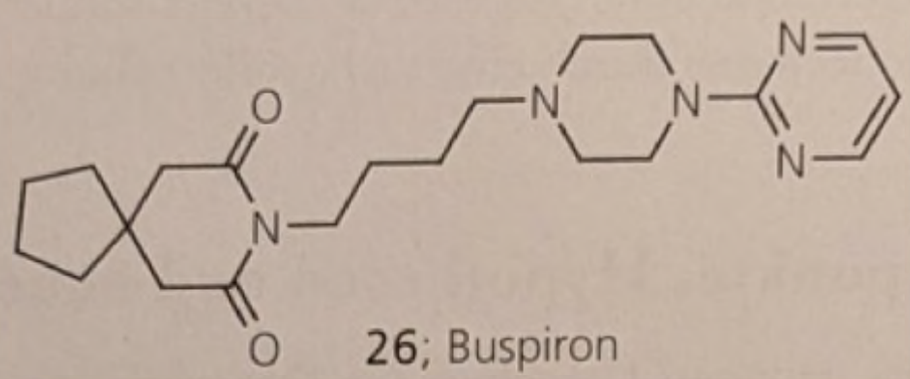
Ansatzpunkte, Hypothesen und neue Wege

Wie erwähnt, sind die genauen Ursachen für Depressionen immer noch nicht vollständig geklärt. Tausende von Studien wurden durchgeführt, um die Funktion der jeweiligen Neurotransmitter-Systeme zu erforschen und so die biologische Basis für Depressionen zu ergründen. Trotz der Fortschritte, die in diesem Zusammenhang gemacht wurden, bleibt das Wissen in diesem Bereich fragmentarisch und unvollständig. Weit verbreitet ist die *Monoaminhypothese*: Bei Depressionen ist die Homöostase der Neurotransmitter (DA, NE, 5-HT) in bestimmten Hirnarealen gestört. Dabei geht man generell von einem Mangel der Neurotransmitter aus. Da die Transmitter selbst zu hydrophil sind, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und von den Monoaminoxidasen (MAO) rasch abgebaut werden, kann man sie selbst nicht als Medikament einsetzen. Daher wird in der Regel entweder ihr Abbau (MAO-Hemmer) oder die Wiederaufnahme gehemmt (Hemmstoffe an den jeweiligen Transportern), um die Verweildauer der endogen ausgeschütteten Neurotransmitter zu verlängern. Da die Zahl der verfügbaren Neurotransmitter mit der ersten Gabe eines Antidepressivums deutlich ansteigt, der stimmungsaufhellende und antidepressive Effekt aber erst nach etwa zwei Wochen auftritt, scheint der genaue neurochemische Wirkmechanismus doch etwas komplizierter zu sein [28].

Eine Erklärung für das verzögerte Einsetzen der Wirkung ist, dass die sofort eintretende Erhöhung der Transmitter-Konzentration auch präsynaptische Autorezeptoren wie z.B. den Serotonin 5-HT_{1A}- und den adrenergen α_2-Rezeptor stimuliert. Präsynaptische Autorezeptoren sind ein wichtiger Feedback-Mechanismus, der die Intensität der Signalweiterleitung reguliert (siehe Exkurs zu Aspekten der molekularen Pharmakologie). Wenn präsynaptische Autorezeptoren agonistisch stimuliert werden, versuchen sie der vermeintlichen Signalflut entgegenzusteuern, indem sie die Ausschüttung und die Synthese der jeweiligen endogenen Transmitter nach unten regulieren. Das führt paradoxerweise zu einer verringerten Signalübertragung und wäre kontraproduktiv. Nach einer langanhaltenden Überstimulation der präsynaptischen Autorezeptoren werden diese selbst über den Arrestin-Clathrin-Mechanismus desensibilisiert oder internalisiert. Das hat eine gesteigerte Stimulation der 5-HT_{1A}-Rezeptoren zur Folge und wird für die eigentliche antidepressive und stimmungsaufhellende Wirkung der herkömmlichen Antidepressiva verantwortlich gemacht [29]. Im Gegensatz dazu führt eine generelle und unselektive Steigerung der serotonergen Transmission vor allem zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Gewichtszunahme. Um den 5-HT_{1A}-spezifischen Effekt zu verstärken, erwies sich unterstützend zur Therapie mit SSRI eine Gabe eines 5-HT_{1A}-Agonisten wie Buspiron (**26**) als hilfreich [30, 31].

Durch die Gabe eines präsynaptisch wirksamen 5-HT_{1A}-Antagonisten würde im Gegenzug mehr Serotonin ausgeschüttet werden, was ähnliche Konsequenzen

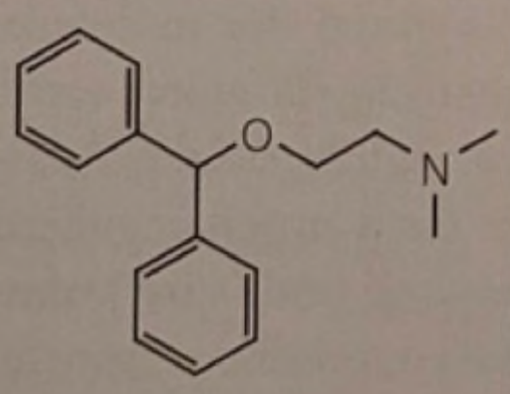
hätte wie die Verabreichung eines Serotonin-Releasers, nämlich sofort einsetzende stimmungsaufhellende Effekte [32]. Ein weiterer aktueller Erklärungsversuch liegt darin begründet, dass Antidepressiva nach einiger Zeit den Spiegel eines Proteins, des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), erhöhen, was letztendlich zum antidepressiven Effekt führt [55].



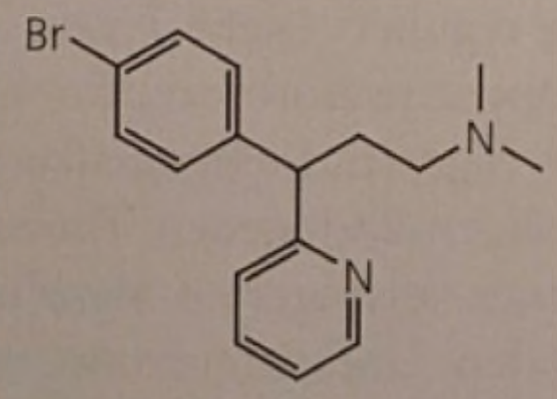
26; Buspiron

Wieder steht ein Antihistaminikum Modell …

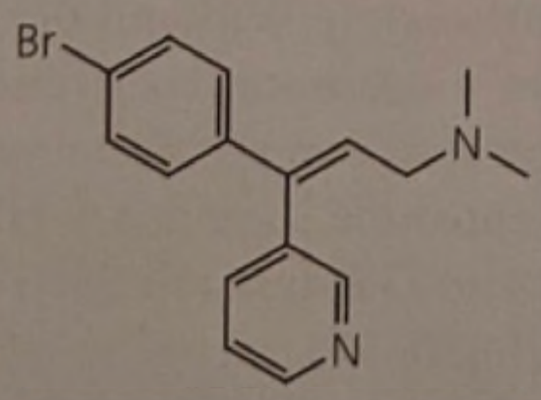
Wie schon bei der Entdeckung von Imipramin (**15**), spielte auch bei der neuen Generation von Antidepressiva ein Antihistaminikum eine wesentliche Rolle. Verschiedene Forscher waren Ende der 1960er Jahre der Meinung, dass nicht nur Norepinephrin (NE) bei Depressionen von zentraler Bedeutung ist, sondern auch Serotonin (5-HT) [8, 33]. Die konsequente Suche nach selektiven Verbindungen, die weniger mit den Histamin-Rezeptoren interagieren würden, dafür auf die Effekte der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung abzielten, begann bei Diphenhydramin (**27**, siehe auch Kapitel 3.15): Ein Mittel, das seit den späten 1940er Jahren bekannt und als Antihistaminikum zugelassen war, inhibierte auch, wie *Carlsson* und *Lindqvist* Ende der 1960 zeigten, die Wiederaufnahme von Serotonin [34]. Ab diesem Zeitpunkt modifizierten verschiedene Chemiker in kleinen Iterationen das Gerüst, was schließlich über Brompheniramin (**28**) im Jahre 1982 zum ersten vermarkteten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer führte: Zimeldin (**29**). Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen verschwand dieser Wirkstoff schon ein Jahr später wieder [35], um einem Blockbuster Platz zu lassen: Fluoxetin (**30**, siehe auch Kapitel 3.10).



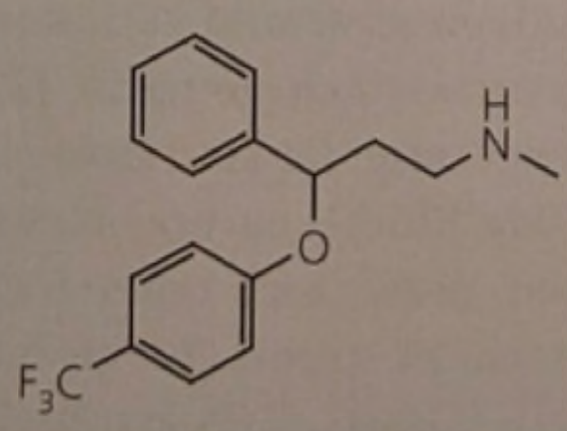
27; Diphenhydramin



28; Brompheniramin



29; Zimeldin

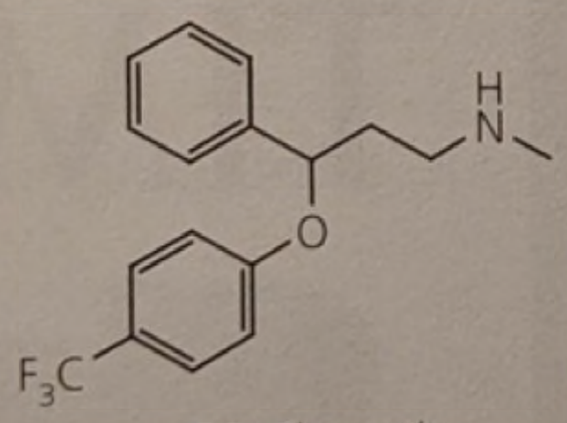


30; Fluoxetin

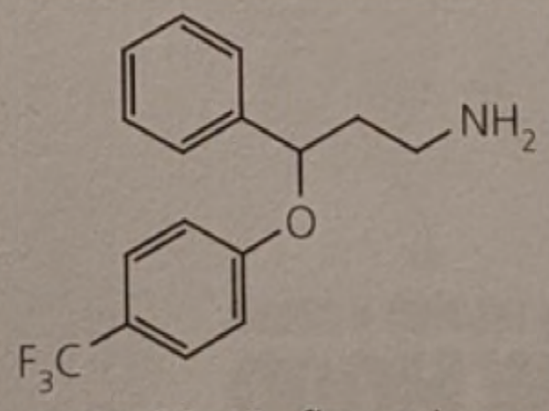
Unglücklich mit Prozac?

Als bedeutender Vertreter wird Fluoxetin (**30**) etwas genauer beleuchtet, da sein Einfluss auf die Gesellschaft enorm war. Erstmals erschien der Wirkstoff „Lilly 110140" in einer wissenschaftlichen Publikation im Jahre 1974, danach verstrichen 13 Jahre, bis Fluoxetin (**30**) 1987 von der FDA die Zulassung für die Behandlung Depressiver erhielt [33] (siehe auch Kapitel 3.10). Die Chemiker bei *Lilly* entdeckten, dass die Trifluormethyl-Gruppe am Phenoxy-Ring die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) im Vergleich zur aryl-unsubstituierten Verbindung um den Faktor 6 verbessert und dafür die Fähigkeit, die NE-Wiederaufnahme zu hemmen, um einen Faktor 200 verschlechtert. Fluoxetin (**30**) wurde demnach gegenüber der unsubstituierten Verbindung um einen Faktor über 1000 selektiver gemacht. Auf der anderen Seite reduzieren Substituenten in jeder Position im Phenoxy-Ring die Potenz für die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung. Untersucht wurden nebst CF_3 auch OCH_3, CH_3, Fluor, und Chlor. Diese Grundstruktur wurde intensiv untersucht, und so sind in einem Patent von *Eli Lilly* einige Dutzend Derivate, welche auch Heteroaromaten enthalten, synthetisch mit zugehörigem IC_{50}-Werten zur Hemmung der Wiederaufnahme für NE und 5-HT beschrieben [36].

Fluoxetin (**30**) ist nach wie vor als Racemat auf dem Markt. Grund dazu könnten die Resultate liefern, dass die *R*- und *S*-Enantiomere die Wiederaufnahme von 5-HT ähnlich stark hemmen (zusammengefasst in [33]): K_i *R*-Isomer: ~ 21nM und *S*-Isomer: ~ 16nM. Interessanterweise ändert sich dies bei den Metaboliten. Bei der entsprechenden *N*-demethylierten Verbindung Norfluoxetin (**31**) ist das *S*-Isomer 14mal potenter gegenüber dem *R*-Isomer (20nM *vs.* 268nM). Die Plasma-Halbwertszeit von Fluoxetin beträgt 1–3 Tage und die des Metaboliten Norfluoxetin (**31**) beachtliche 7–15 Tage. Die übliche Dosierung liegt bei 20mg pro Tag.



30; Fluoxetin



31; Norfluoxetin

Lilly feierte die Zulassung als wissenschaftlichen Durchbruch, und die Marketing-Kräfte bezeichneten Fluoxetin (**30**) als ersten SSRI, was *Carlsson* veranlasste, mittels Publikation diese Sichtweise zu korrigieren, da Zimeldin (**29**) der erste SSRI-Wirkstoff war [37]. Nichtsdestotrotz wurde Fluoxetin (**30**) unter dem Namen Prozac® berühmt und entwickelte sich in kurzer Zeit zum meistverschriebenen Antidepressivum weltweit [33].

Beachtlich sind nicht nur die Verkaufszahlen, das mediale Interesse und die gesellschaftliche Relevanz, sondern auch die wissenschaftliche Forschung. Bis 1995 wurden über 5500 methodische Beiträge verfasst; Mitte 2012 waren es bereits knapp zehntausend, das ergibt im Schnitt über 260 wissenschaftliche Publikationen im Jahr,

in denen der Wirkstoff Fluoxetin tangiert wird. Vermag das enorme Schaffen von Wissen rund um die Wirkmechanismen, Effizienz und Verträglichkeit dieser Substanz die Notwendigkeit eines Antidepressivums in unserer Gesellschaft zu reflektieren? Daneben, das zeigt die Verbreitung bei den „Nicht-Kranken", gibt es fast vier Millionen Links im Internet und hunderte von Artikeln. Vor kurzem schaffte es die Pille gar alleine auf das Cover des TIME-Magazins (Abb. 6).

Es ist unmöglich, die Verflechtung von Prozac bei Depressionen und in einem grauen Off-label-Bereich größerer Gesellschaftsschichten aufzuzeigen. Fest steht jedoch, dass der gesellschaftliche Impact immens war und immer noch ist. Es gibt populäre Bücher und Musik über Prozac; damit einher gehen Diskussionen über Sinn und Unsinn sowie die Konsequenzen einer weit verbreiteten „Behandlung", um dem gesellschaftlichen Ideal vom glücklichen Menschen zu entsprechen. Nebst dieser moderaten Kritik wird die Wirksamkeit gegenüber Placebo immer wieder in Frage gestellt, letztmals 2008 massiv von *Kirsch* et al. Diese Wissenschafter aus Großbritannien, USA und Canada schreiben: *„Meta-analyses of antidepressant medications have reported only modest benefits over placebo treatment, and when unpublished trial data are included, the benefit falls below accepted criteria for clinical significance. Yet, the efficacy of the antidepressants may also depend on the severity of initial depression scores"* [a] [39]. Die Tagespresse machte daraus eingängige Schlagzeilen. Der britische *Guardian* [40] titelt: „*The creation of the Prozac myth*" (Die Gründung des Prozac-Mythos), das TIME-Magazin [41] erklärt seinen Lesern in der Überschrift: „*Antidepressants Hardly Help*" (Antidepressiva helfen kaum). Aber es gibt auch differenzierte Stimmen. Beispielsweise spricht die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde von einem

Abb. 6. Prozac (Fluoxetin) auf den Titelseiten des TIME Magazins (l: 1997, r: 2008) [38].

[a] „Meta-Analysen von Antidepressiva-Behandlungen haben lediglich einen mäßig gesteigerten Nutzen gegenüber Placebos gezeigt, und wenn unveröffentlichte klinische Daten mit einbezogen werden, so fällt der Nutzen unter das Kriterium der klinischen Signifikanz. Dennoch könnte die Wirksamkeit der Antidepressiva auch von der Schwere der anfänglichen Depressionen abhängen."

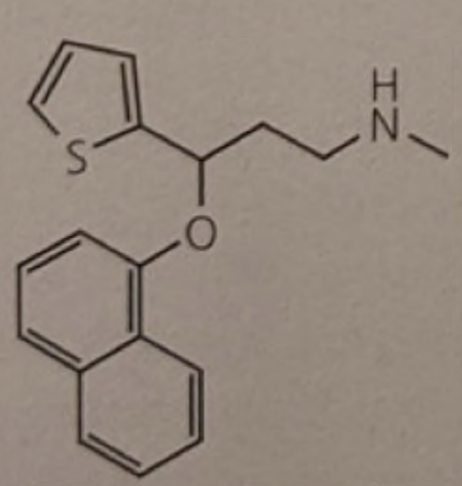
„grundlegenden methodischen Irrtum", „Meta-Analysen bergen immer das Risiko, die Ergebnisse methodisch mangelhafter Studien mit solchen aussagefähiger Studien zu vermischen" [42].

Eine wichtige Kontraindikation für SSRIs ist akute Suizidalität, da sie den Antrieb der Patienten nicht hemmen und manche Menschen nach der Einnahme von SSRIs erst den Mut finden, sich das Leben zu nehmen. Aus diesem Grund wird von diversen Instanzen (z. B. FDA und EMEA) eine deutliche Warnung beim Gebrauch von Antidepressiva ausgesprochen.

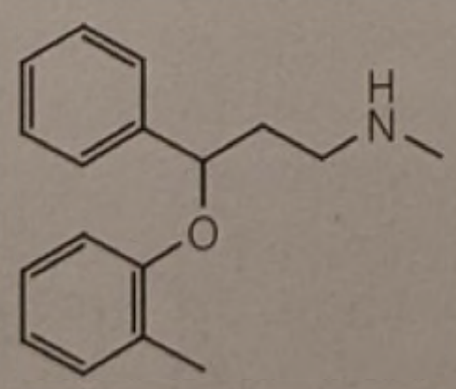
Prozac schaffte es noch einmal, Schlagzeilen zu machen, als Wissenschaftler in England herausfanden, dass sich im Trinkwasser und in den Flüssen messbare Mengen Fluoxetin (**30**) befanden. Man spekulierte über eine heimliche Massenmedikation. Im August 2004 konnte man im *Observer* einen Artikel mit der Überschrift: „*Stay calm everyone, there's Prozac in the drinking water*" (Bleibt alle ruhig, im Trinkwasser ist Prozac) lesen. Der tatsächliche Grund dafür ist allerdings ein anderer: In den Jahren davor hatten so viele Menschen Prozac genommen, dass messbare Mengen an unverstoffwechseltem Fluoxetin mit dem Urin ausgeschieden wurden und so in die Kanalisation gelangten [43].

Neuere Generationen

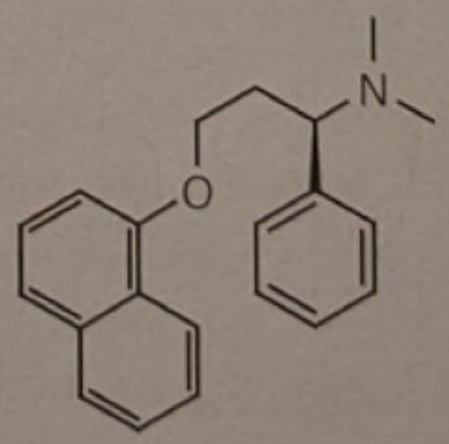
Duloxetin (**32**) wurde 1990 von *Eli Lilly* patentrechtlich geschützt [44]. Sein Einsatz wird in der Fachpresse kontrovers („*Is there a place for Duloxetine?*") diskutiert [45]. Nahe verwandt ist auch Atomoxetin (**33**, Strattera®), ein Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (NRI), der u.a. von *Eli Lilly* zur Behandlung von ADHS vermarktet wird [46]. Dapoxetin (**34**) ist nur extrem kurzwirksam und daher nicht als Antidepressivum geeignet. Es hat aber, ähnlich wie andere SSRIs auch, Einfluss auf die Ejakulation des Mannes. Diese anfängliche Nebenwirkung konnte man sich zunutze machen, und für den Stoff Priligy® erhielt man in einigen europäischen Ländern im Jahr 2009 eine Zulassung zur Behandlung frühzeitiger Ejakulation (*ejaculatio praecox*).



32; Duloxetin



33; Atomoxetin



34; Dapoxetin

Eine ganze Palette von antidepressiven Wirkstoffen, die nicht mit dem Fluoxetin-Erbe in Zusammenhang stehen, wurde in den 1970er und 1980er Jahren entwickelt. Einige davon entwickelten sich ebenso zu Blockbustern. Es würde den Rahmen sprengen, ihre Besonderheiten und teilweise anders gearteten Einsatzgebiete aufzuzeigen. Die

Marktzulassung wurde und wird in verschiedenen Ländern unterschiedlich schnell bzw. gar nicht erteilt. Zudem erhalten Wirkstoffe die Zulassung für eine bestimmte Indikation, die sich später erweitert oder wieder entzogen werden kann, darum scheint es am schlüssigsten, die folgende Aufstellung qualitativ nach dem ersten Erscheinen in der wissenschaftlichen Literatur nach Pubmed [26] zu zeigen (Abb. 7).

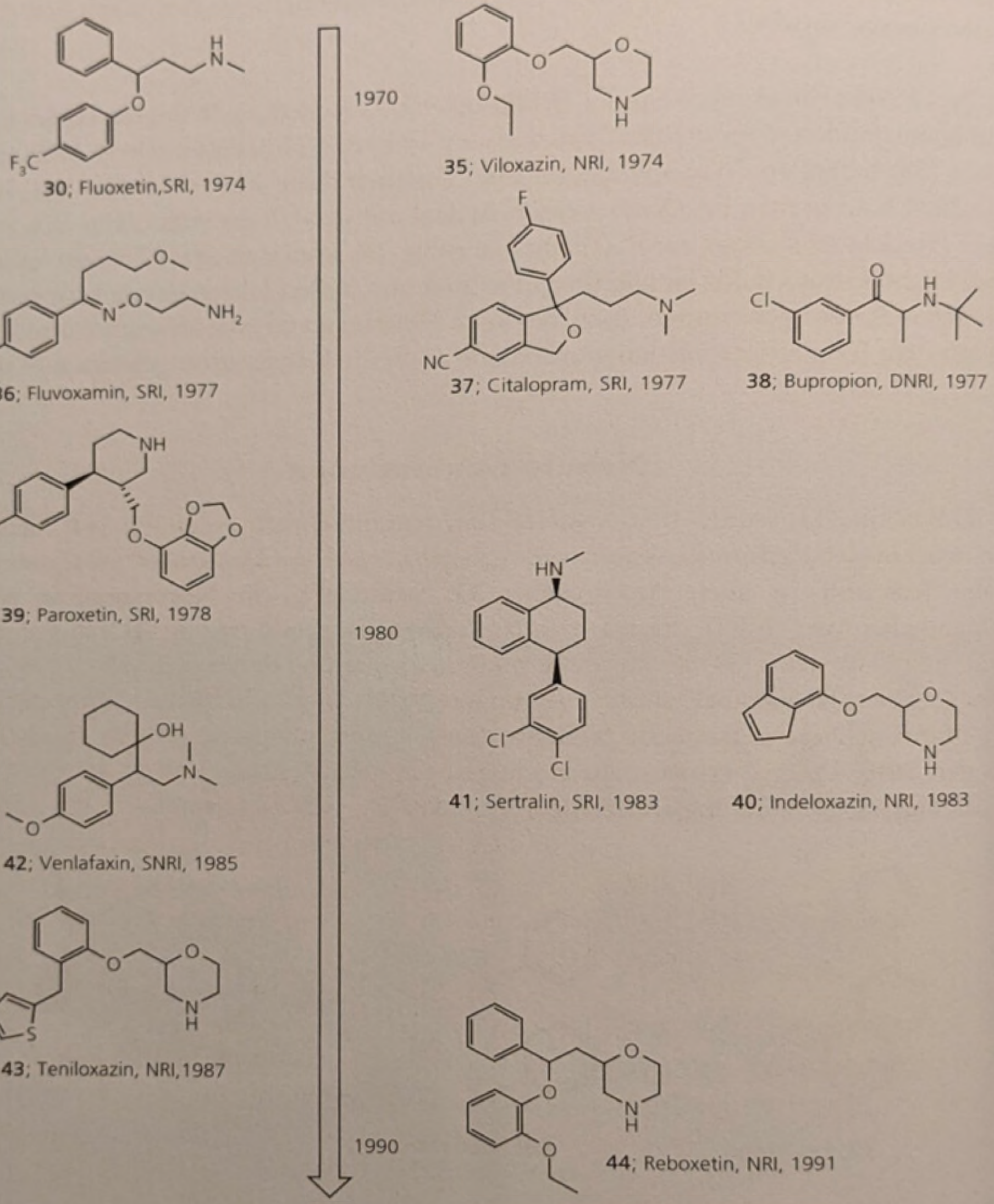


Abb. 7. Verschiedene, zwischen 1970 und anfangs 1990 entwickelte Antidepressiva. Primäre (nicht ausschließliche) Wirkmechanismen: SRI: Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; NRI: Norepinephrin-RI; DNRI: Dopamin-Norepinephrin-RI; SNRI: Serotonin-Norepinephrin-RI.

Gesellschaftskritische Überlegungen zur Zukunft der Antidepressiva

Die Geschichte der Antidepressiva ist nicht nur eine Geschichte der Chemiker, Psychopharmakologen und der pharmazeutischen Industrie, sondern zeigt auch das große gesellschaftliche Interesse an solchen Wirkstoffen. Unzählige Veröffentlichungen und Artikel über Substanzen, die unser geistiges Wohlbefinden positiv beeinflussen (sollen), haben maßgeblich zum Erfolg und zur Verbreitung beigetragen. Der Aufstieg der „In-Droge" Prozac in den 1990er Jahren sollte in diesem Kontext betrachtet und verstanden werden. Wie sonst ist es zu erklären, dass Depressionen, noch vor hundert Jahren als ein Randphänomen betrachtet, fast zeitgleich mit der Entdeckung der Antidepressiva zu einem Massenphänomen avancierten? Die strikte Warnung über Suizidgefahr und die neuesten Berichte über zweifelhafte Wirksamkeit gegenüber Placebo scheinen vielleicht über das Ziel hinauszuschießen, können aber vielleicht als Versuch gedeutet werden, diesem Off-Label-(Ab-)Use als Glückspille Gegensteuer zu geben. Wie bei anderen Arzneien auch gilt es den Nutzen und die Risiken gegeneinander abzuwägen und sie tendenziell nur an „richtige" Depressive zu verschreiben. Dieser durch die Medien verursachte „Hype" und die daraus resultierende Eigendynamik fördern den Absatz der Medikamente mit den wohlklingenden Namen.

Die Abwandlungen und strukturellen Modifikationen führten zu immer neueren Psychopharmaka mit verbessertem antidepressivem Wirkprofil. Es resultieren Verbindungen mit weniger Nebenwirkungen, und den behandelnden Ärzten und Psychiatern steht eine Reihe von mehr oder weniger selektiven Werkzeugen zur Verfügung, welche die Monoamin-Transportersysteme unterschiedlich beeinflussen. Somit könnten die Betroffenen individuell medikamentös eingestellt werden. Das ist zweifellos eine Errungenschaft, die sich nicht bestreiten lässt. Dennoch ist die Evolution der Antidepressiva nicht zu Ende, denn bei Patienten, Psychiatern und Pharmakologen sind noch einige Wünsche offen. Ein schnelles Einsetzen der Wirkung, neue, komplementäre Wirkmechanismen, die man hoffentlich mit neuen Tools beeinflussen kann. Idealerweise ein Wirkstoff ohne zusätzliche Effekte, der zudem noch bezahlbar ist. Im Zeitalter der gut informierten Patienten, weltweit vernetzter Konsumentenschutz-Organisationen und allgemein steigender Gesundheitskosten steht die Pharmaindustrie vor der Herausforderung, nach kreativen Lösungen zu suchen, um für den Patienten ideale Wirkstoffe zu liefern. Es existieren noch viele weitere Ansatzpunkte, die detailliert bei *Millan* nachzulesen sind [47]. So werden z.B. Neurokinin-Antagonisten, GABA-Modulatoren, Histamin H_3- und NMDA-Antagonisten, PDE_4, Sigma-Rezeptoren, 5-HT_3-Antagonisten, 5-HT_4- oder 5-HT_6-Rezeptor-Agonisten als potenzielle Ansatzpunkte diskutiert. Es ist auch ein Trend zu erkennen, der von selektiven Wiederaufnahmehemmern wie dem Fluoxetin (**30**) wegführt und so genannte Multi-Target-Antidepressiva bevorzugt, die mehrere Monoamin-Transporter gleichzeitig hemmen, aber nicht der „altmodischen Klasse der Trizyklika" angehören. In einem Review-Artikel [47] wird sogar von den neuromodulierenden Effekten alternativer Behandlungsmethoden wie Schlafentzug und Elektrokrampf-Therapie berichtet, die in ihrer Effizienz nicht unterschätzt werden dürfen.

Hier kann man weitere Informationen zu Substanzen finden, die mit einer antidepressiven Wirkung assoziiert werden:

- Kapitel 1
- Kapitel 2.1
- Kapitel 3.1.1.1
- Kapitel 3.3
- Kapitel 3.6
- Kapitel 3.10
- Kapitel 3.11
- Kapitel 3.12.4.1
- Kapitel 3.15
- Kapitel 6.1.2
- Kapitel 6.2.3.3
- Kapitel 6.3.8, 6.3.10
- Kapitel 7.1.1
- Kapitel 7.3.3.1
- Kapitel 7.5.1, 7.5.2

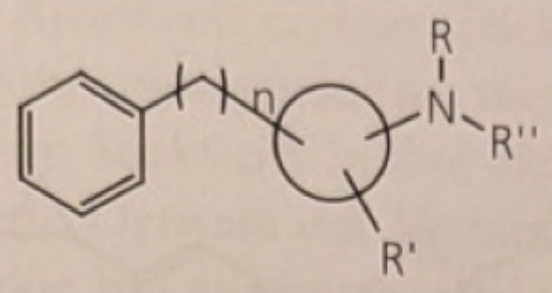
Literatur

[1] J. A. Lieberman. *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2003**, *5*, 6.
[2] M. L. Wong, J. Licinio. *Nature Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 136.
[3] E. Mutschler, M. Schäfer-Korting. *Arztneimittelwirkungen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1997.
[4] E. S. Josey, R. L. Tackett. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **1999**, *37*, 111.
[5] E. Ernst. *Evid. Based Ment. Health* **2009**, *12*, 78.
[6] A. Wirz-Justice, R. H. V. d. Hoofdakker. *Biol. Psychiatry* **1999** *46*, 445.
[7] A. Ward. *The Grocer's Encyclopedia; An Encyclopedia of Foods & Beverages.* New York 1911.
[8] S. H. Snyder. *Chemie der Psyche.* Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 1989.
[9] J. F. Cade. *Med. J. Aust.* **1949** *2*, 349.
[10] M. Schou, N. Juel-Nielsen, E. Stromgren, H. Voldby. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1954**, *17*, 250.
[11] E. Shorter. *Bipolar Disord.* **2009**, *11*, 4.
[12] H. Ohgami, T. Terao, I. Shiotsuki, N. Ishii, N. Iwata. *Br. J. Psychiatry* **2009** *194*, 464.
[13] R. Torta, G. Ala, R. Borio, A. Cicolin, S. Costamagna, L. Fiori, L. Ravizza. *Minerva Psichiatr.* **1993**, *34*, 101.
[14] I. J. Selikoff, E. H. Robitzek. *Dis. Chest* **1952**, *4*, 385.
[15] Time. TB - and Hope. *Time* Monday, Mar. 03, 1952, 1952.

[16] Time. *Time* **1957**.
[17] L. Levy. *Therapie* **1968**, *23*, 1003.
[18] L. Levy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1969**, *166*, 184.
[19] M.C. Petersen, J. W. McBrayer. *Am. J. Psychiatry* **1959**, *116*.
[20] W. A. Bain. *Proc. R. Soc. Med.* **1949**, *42*, 615.
[21] P. Charpentier. 10-Dialkylaminoalkyl-2- or 4-chlorophenothiazines. US2645640, 1953.
[22] PDSP. http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php
[23] F. Haefliger, W. Schindler. Tertiary aminoalkyliminodibenzyls. US2554736, 1951.
[24] R. Kuhn. *Am. J. Psychiatry* **1958**, *115*, 459.
[25] W. Dettwiler. Novartis Archive. In 2010.
[26] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.
[27] C. Enzensperger, J. Lehmann. *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, *36*, 196.
[28] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer by Elsevier: München, 2005.
[29] S. Hjorth, H. J. Bengtsson , A. Kullberg, D. Carlzon, H. Peilot, S. B. Auerbach. *Journal of Psychopharmacology* **2000**, *14*, *114*.
[30] J. B. Cohn, K. Rickels. *Curr. Med. Res. Opin.* **1989**, *11*, 304.
[31] J. F. Cryan , A. M. Redmond, J. P. Kelly, B. E. Leonard. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1997**, *7*, 109.
[32] K. R. Starr, G. W. Price, J. M. Watson, P.J. Atkinson, R. Arban, S. Melotto, L. A. Dawson, J. J. Hagan, N. Upton, M. S. Duxon. *Neuropsychopharmacology* **2007**, *32*, 2163.
[33] D. T. Wong, F. P. Bymaster, E. A. Engleman. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411.
[34] A. Carlsson, M. Lindqvist. *J. Pharm. Pharmacol.* **1969**, *21*, 460.
[35] Pubchem. http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=182628
[36] D. W. Roberston, D. T. Wong, J. H. Krushinski. 3-Aryloxy-3-substituted propanamines. EP0273658, 1990.
[37] A. Carlsson, D. T. Wong. *Life Sci.* **1997**, *61*, 1203.
[38] How Mood Drugs Work ... And Fail, Sep. 29, 1997; The Military's Secret Weapon, June 16, 2008, TIME Magazine http://www.time.com/time/
[39] I. Kirsch, B. J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T. J. Moore, B. T. Johnson. *PLoS Med.* **2008**, *5*, e45.
[40] T. Guardian. The creation of the Prozac myth. http://www.guardian.co.uk/society/2008/feb/27/mentalhealth.health1
[41] L. Blue. Antidepressants Hardly Help. http://www.time.com/time/health/article/0,8599,1717306,00.html?imw=Y
[42] J. Fritze, J. Aldenhoff, F. Bergmann, G. Eckermann, W. Maier, H.-J. Möller, W. Gaebel. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)* **2008**.
[43] M. Townsend. Stay calm everyone, there's Prozac in the drinking water. *Observer/UK* 2004.
[44] D. W. Roberston, D. T. Wong. 3-aryloxy-3-substituted propanamines.

US4956388, 1990.
[45] (Kein Autor aufgeführt). *Drug. Ther. Bull.* **2007**, *45*, 29.
[46] T. J. Spencer, S. V. Faraone , D. Michelson, L. A. Adler, F. W. Reimherr, S. J. Glatt, J. Biederman. *J. Clin. Psychiatry* **2006**, *67*, 415.
[47] M. J. Millan. *J. Neurotherapeutics* **2009**, *6*, 53.
[48] Mariangela Buch, aus *Harper's Monthly Magazine*, Frühe 1900er, wie auf www.magazineart.org publiziert.
[49] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407280
[50] Am. J. Psychiatry **1945**, *101*, 13.
[51] Am. J. Psychiatry, Juni **1952**.
[52] N. Rasmussen, *J. Hist. Med. Allied Sci.* **2006**, *61*, 288.
[53] N. Rasmussen, Am. J. Public Health **2008**, *98*, 974.
[54] N. Rasmussen. *On Speed - The many lives of amphetamine*. NY University Press: New York und London, 2008.
[55] A. E. Autry, L. M. Monteggia, *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64*, 238.

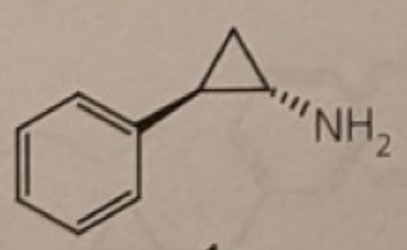
3.11. Phenylalkylcycloalkylamine



Das Einbetten der Seitenkette von Phenylalkylaminen in einen Alicyclus bringt eine Vielzahl von strukturellen Möglichkeiten hervor. Cyclopropan wurde als kleinstmöglicher Alicyclus in einige Verbindungen eingebaut und führte teils auch zu sehr wirksamen Stoffen.

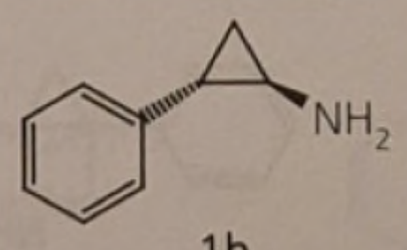
Die wohl grösste Bekanntheit dürfte das noch heute auf dem pharmazeutischen Markt vertretene (±)-Tranylcypromin (**1**, racemisch, *trans*) erlangt haben. Synthetisch wurde es erstmals 1948 von *Burger* und *Yost* beschrieben [1]. Rund zehn Jahre später wurde entdeckt, dass diese Verbindung ein potenter, irreversibler und unselektiver Inhibitor der Monoaminoxidase (MAO) A und B ist [2-4]. Durch die Hemmung der MAO-Enzyme erhöht sich allgemein die synaptische Konzentration von Norepinephrin, Epinephrin und Serotonin im Gehirn (siehe Exkurs Aminoxidasen). Diese Erhöhung lässt sich mit Hilfe von Tranylcypromin (**1**) positiv ausnutzen, und so wird es bis heute als effektives Antidepressivum verschrieben (Parnate®, Jatrosom®). Bei der Verwendung ist allerdings eine strenge Diät einzuhalten, da durch die gleichzeitige Einnahme von Tranylcypromin (**1**) und tyraminreichen Nahrungsmitteln (z.B. Käse) ernsthafte Komplikationen auftreten können (siehe Exkurs Aminoxidasen). Tyramin wird normalerweise von der MAO-B abgebaut; wird dieses Enzym nun durch Tranylcypromin (**1**) inhibiert, so kann Tyramin nicht mehr abgebaut werden und es kommt zu einem bedrohlichen Blutdruckanstieg.

Klinische Studien ergaben, dass die einzelnen Enantiomere von Tranylcypromin (**1a** und **1b**), das im Handel immer als Racemat der *trans*-Stereoisomere vorliegt, unterschiedliche Wirkungen aufweisen [5]. Nur das (+)-[1*S*,2*R*]-Enantiomer **1a** erzeugt eine Verbesserung der Symptome einer Depression, das (-)-[1*R*,2*S*]-Enantiomer **1b** erwies sich als ineffektiv. Unterschiede im allgemeinen Befinden der Patienten wurden nicht festgestellt.



1a

(+)-[1*S*,2*R*]-Tranylcypromin

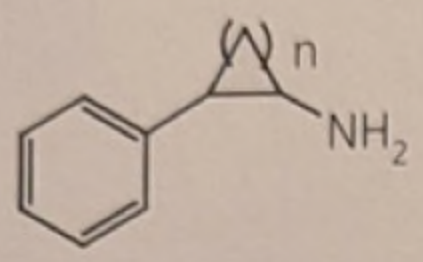


1b

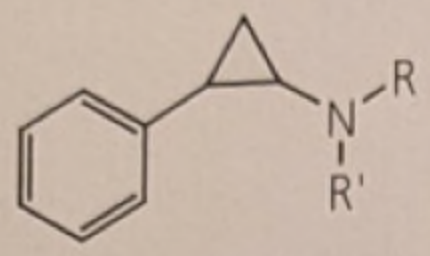
(-)-[1*R*,2*S*]-Tranylcypromin

Nachdem von Tranylcypromin (**1**) die wertvollen pharmakologischen Eigenschaften bekannt waren, wurde eine große Reihe von strukturellen Analoga (**2**-**10**) hergestellt [6] und pharmakologisch untersucht [7]. Verbindung **8** zeigte *in vitro* und *in vivo* ungefähr die gleiche inhibitorische Potenz bezüglich der Monoaminoxidase-Inhibition [8].

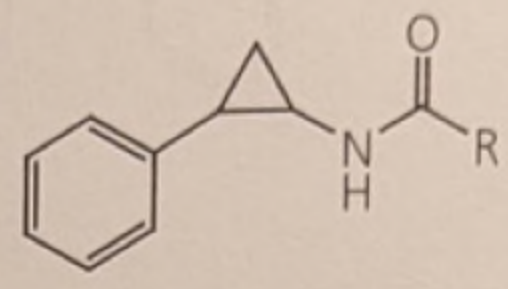
In den gleichen Arbeiten sind die Verbindungen **11**-**21** beschrieben. Man erkennt die systematische Änderung der chemischen Strukturen. Interessanterweise war die erste Verbindung (Tranylcypromin; **1**) die einzige, welche den Durchbruch auf dem pharmazeutischen Markt geschafft hat.



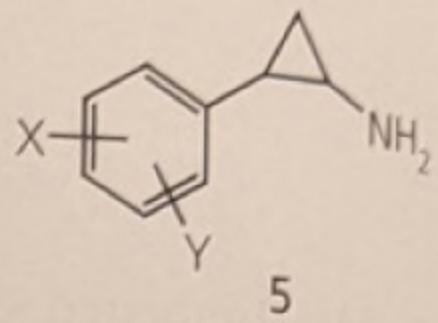
2



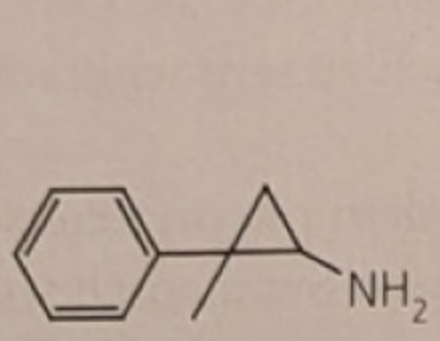
3



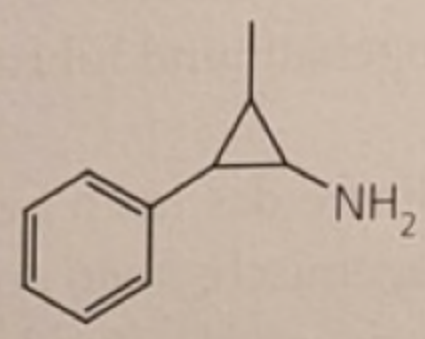
4



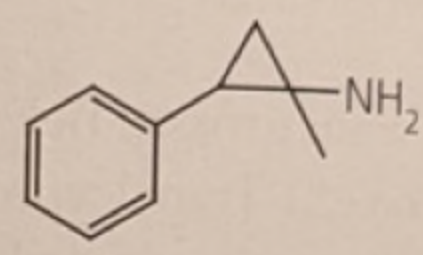
5



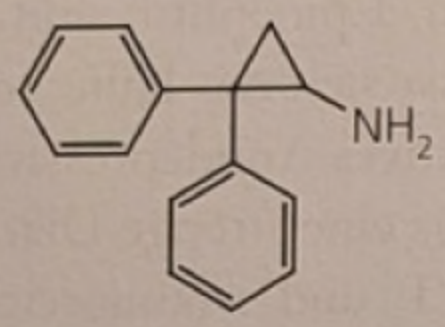
6



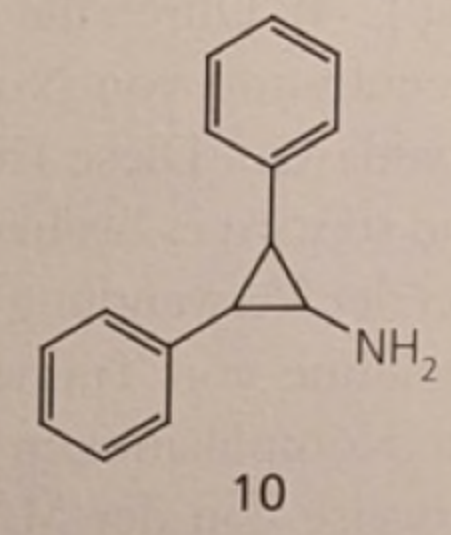
7



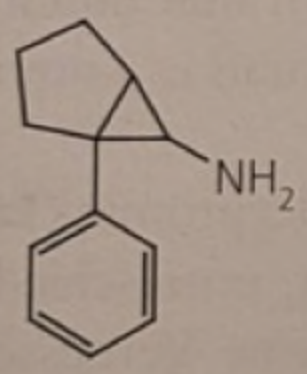
8



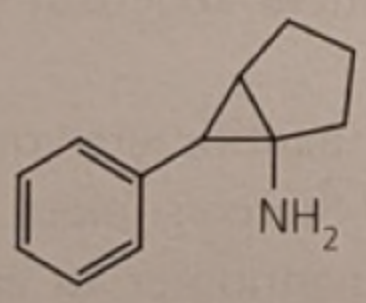
9



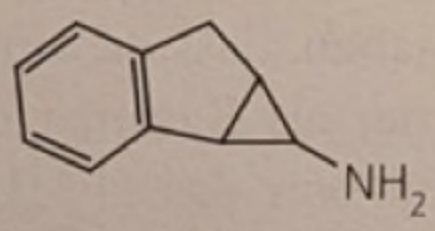
10



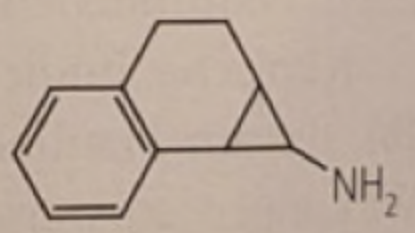
11



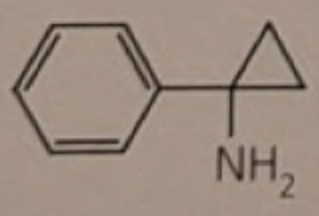
12



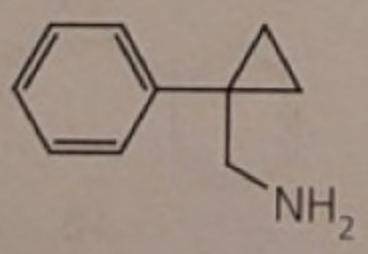
13



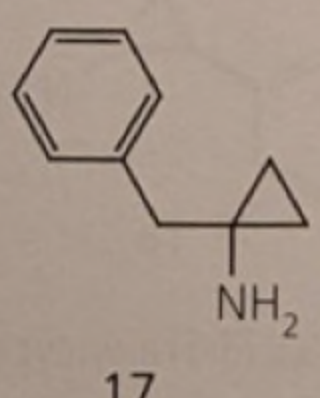
14



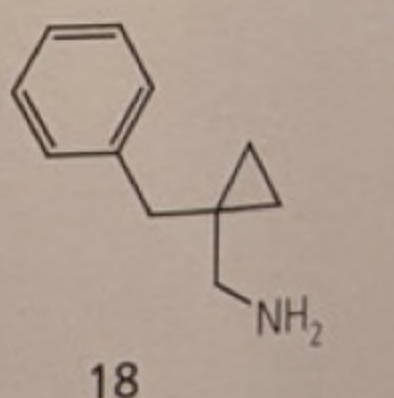
15



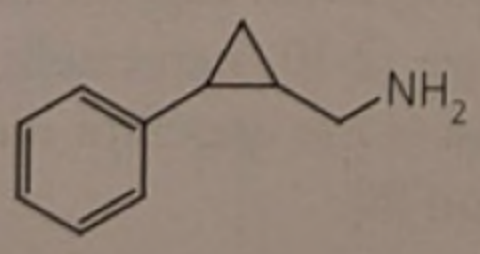
16



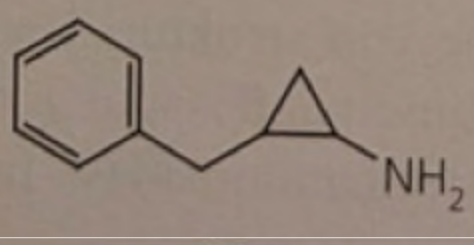
17



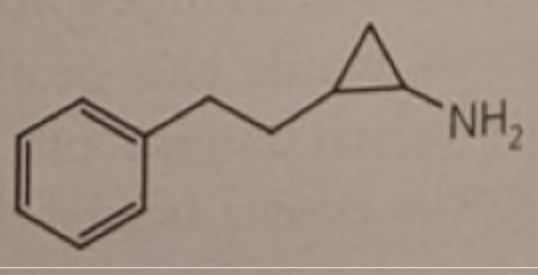
18



19



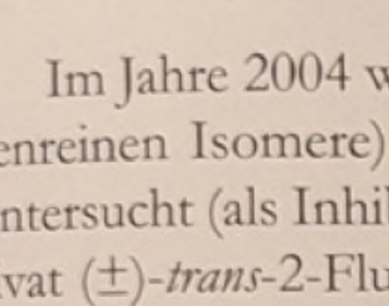
20



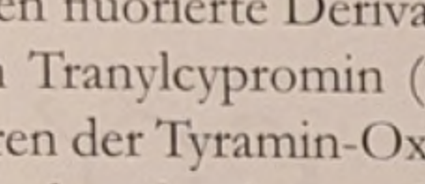
21

Die Substanz **17** erwies sich in verschiedenen Tieren als potentes Anorektikum und war diesbezüglich ungefähr einen Drittel so potent wie Amphetamin [9] (man erkennt die enge strukturelle Verwandtschaft zu Phentermin; siehe Kapitel 3.7). Daher wurde eine Vielzahl von Derivaten (Substituenten am Aromaten und am Stickstoff) hergestellt und untersucht [10]. Manche Substituenten am Aromaten vermochten die Wirkung leicht zu verstärken, andere senkten sie. Die Substitution am Stickstoff senkte die anorektische Wirkung allgemein. Einige *N*- und *N*-*N*-(di)substituierte Derivate der Verbindung **19** wurden Jahre später von *Teotino* et al. auf ihre MAO-Inhibition hin untersucht und mit Tranylcypromin (**1**) verglichen [11]. Dabei zeigte sich, dass keine der Substanzen die Aktivität der MAO zu inhibieren vermochte. Allerdings erwiesen sich dennoch einige Derivate als ZNS-aktiv (Ratten; i.p. oder s.c., z. B. Erhöhung oder Senkung der Motilität, anorektische Wirkung).

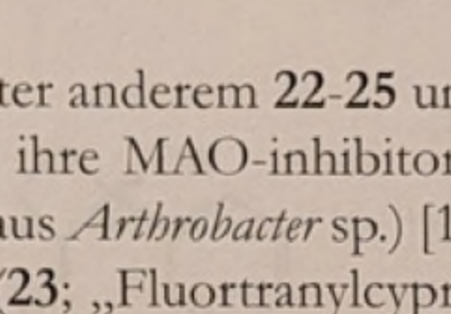
Im Jahre 2004 wurden fluorierte Derivate (unter anderem **22**-**25** und deren diastereomerenreinen Isomere) von Tranylcypromin (**1**) auf ihre MAO-inhibitorischen Eigenschaften untersucht (als Inhibitoren der Tyramin-Oxidase aus *Arthrobacter* sp.) [12]. Dabei war das Derivat (±)-*trans*-2-Fluor-2-phenylcyclopropylamin (**23**; „Fluortranylcypromin" genannt) rund 10mal potenter als Tranylcypromin (**1**). Daraufhin wurde untersucht, welchen Einfluss Substituenten am Aromaten haben [13] und wie sich die Enantioselektivität gestaltet [14]. Das *trans*-*N*,*N*-Dipropyl-tranylcypromin **26** wurde mit vielen anderen strukturell Verwandten auf die Interaktion mit Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren untersucht (K_i=24nM, [^{3}H]-8-OH-DPAT Verdrängung) [15]. Milnacipran (**27**; (±)-*cis*) [16] ist ein gemischter selektiver Wiederaufnahme-Hemmer für Norepinephrin und Serotonin (SNRI) und wurde 1997 als Antidepressivum zugelassen (Ixel®, Dalcipran®) [17]. Das Spiropentan-Derivat **28** wäre eine weitere mögliche Modifikation, die allerdings bisher noch nicht beschrieben ist (die aminfreie Verbindung ist in [18] synthetisch beschrieben).



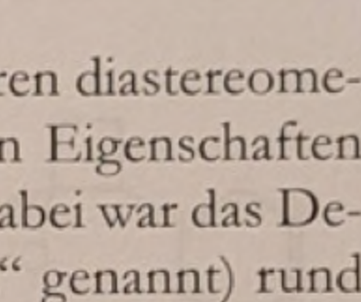
22



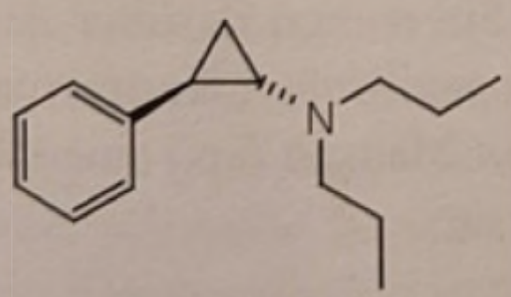
23



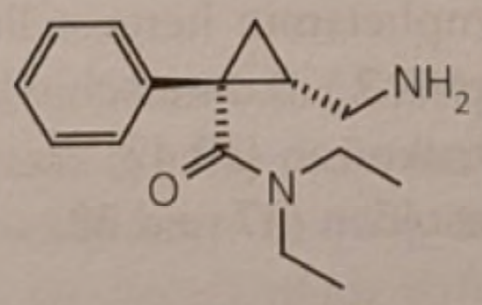
24



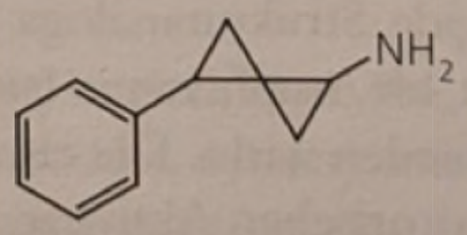
25



26



27

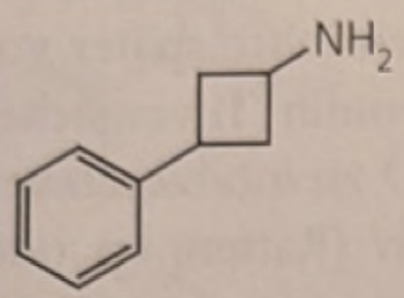


28

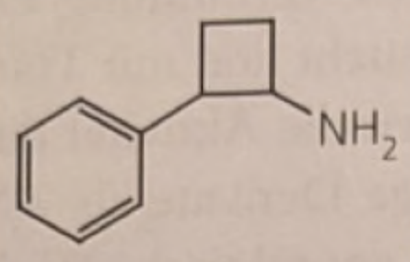
Milnacipran

Die nächstgrößere alicyclische Verbindung trägt das Cyclobutan-Grundgerüst. So wurde 1960 das homologe 3-Phenylcyclobutylamin (**29**) [19] und 1961 2-Phenylcyclobutylamin (**30**; jeweils racemisches *cis*- und *trans*-Derivat) [20] beschrieben. Allerdings erwiesen sich diese Tranylcypromin-Analoga hinsichtlich ihrer MAO-Hemmung als inaktiv [21]. Die Derivate

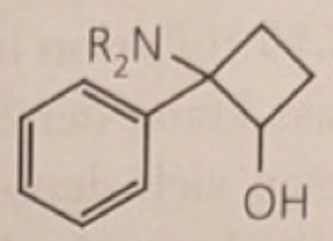
31-**33** wurden von *Burger* und *Ong* synthetisch beschrieben [22]. Die Cyclobutanole **34**-**35** untersuchten *Miller* et. al auf ihre Fähigkeit, die adrenerge Wirkung von (-)-Norepinephrin zu potenzieren [23], wobei nur das *trans*-Derivat **34** eine Potenzierung zeigte. Die beiden Verbindungen können als konformationell eingeschränkte Analoga von Norephedrin betrachtet werden. Allerdings zeigte **34** nur etwa 1% der Wirkungsstärke von Norephedrin.



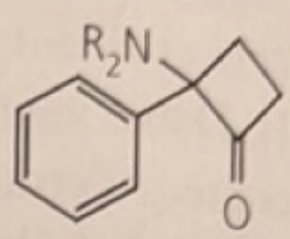
29



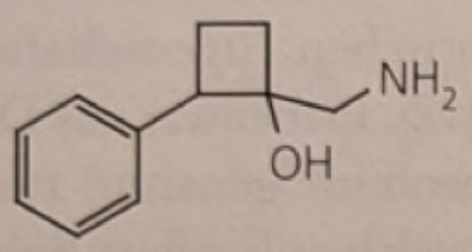
30



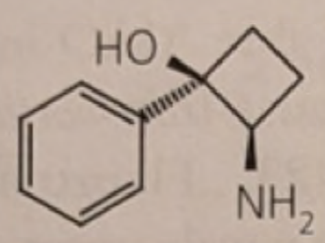
31



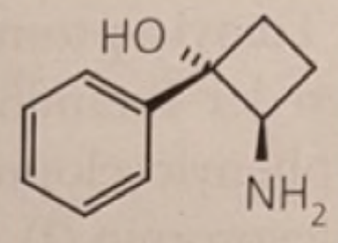
32



33

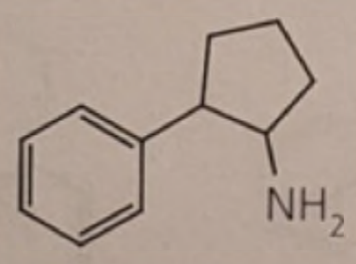


34



35

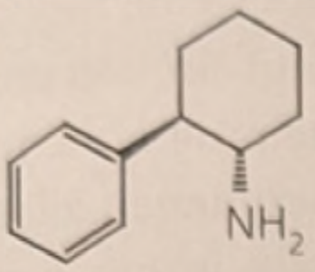
Das homologe 2-Phenylcyclopentylamin **36** wurde 1950 in einem Patent erwähnt [24]. Der Erfinder gab einen Hinweis, dass solche Verbindungen anwendbare pharmakologische Eigenschaften tragen sollen, ohne diese jedoch zu spezifizieren. Weiter ist **36** im Jahr 1956 synthetisch erwähnt worden [25]. Es vermochte die MAO nicht zu inhibieren, und in Hunden erzeugte **35** eine Erhöhung des Blutdrucks [26].



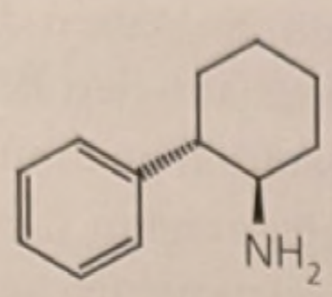
36

Die Verbindungen **37**-**42** tragen als Alicyclus einen sechsgliedrigen Ring und wurden als rigide Strukturanaloga von Amphetamin hergestellt [27]. Sie sollten darüber Auskunft geben, ob Amphetamin (siehe Kapitel 2.) in unterschiedlichen spezifischen Konformationen verschieden wirkt. Die cisoiden Strukturen (**39**-**42**) erzeugten in Mäusen (i.p.) einen Anstieg der motorischen Aktivität, die transoiden (**37** und **38**) senkten sie.

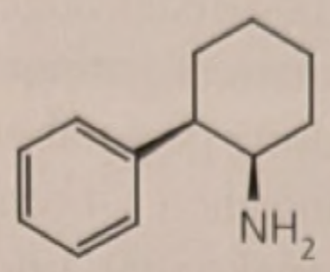
Tilidin (**43**, Valoron®) ist ein synthetisches Opioid, das eine 5-mal schwächere schmerzstillende Wirkung hat als Morphin [28]. Es wird vor allem in der Schweiz und Deutschland verwendet. In den USA ist es in der „Schedule-I"-Klasse, d.h. Tilidin (**43**) wird weder therapeutischer, noch medizinischer Nutzen zuerkannt und ist demnach verboten [29]. Im Organismus wird es zur analgetisch (μ-selektiver Agonist) wirksamen *N*-demethylierten Verbindung metabolisiert [30]. Weil Tilidin (**43**) nicht nur den Schmerz unterdrückt, sondern auch die Angst verdrängt, brachten sich jugendliche Gewalttäter vor Schlägereien und Überfällen mit Tilidin in Stimmung [31].



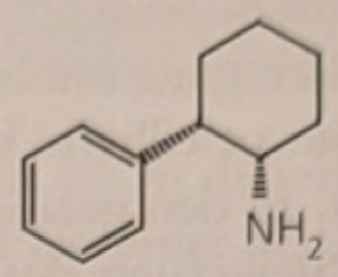
37



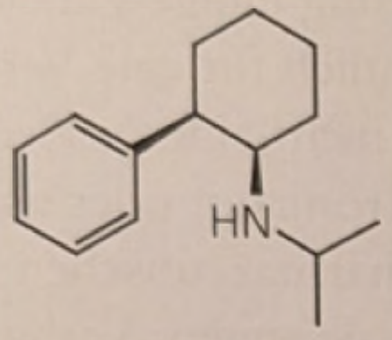
38



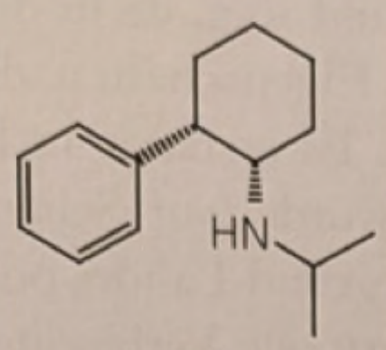
39



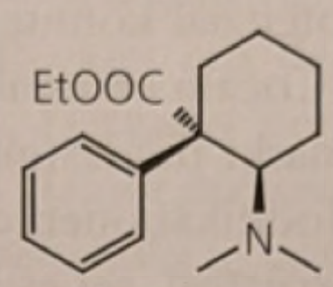
40



41



42



43

Tilidin

Fencamfamin (**44**) wurde in den 1960er Jahren von der Firma Merck entwickelt [45] und wird heute nur noch selten zur Behandlung von mentaler und physischer Schwäche eingesetzt. Es zeigt zudem eine anorektische Wirkkomponente. Zusammen mit verschiedenen Vitaminen wird es z.B. als Reactivan® oder Glucoenergan® vermarktet. Aufgrund von Missbrauch und Abhängigkeit setzt man es immer weniger ein.

In Amerika tauchte es in den 1980er Jahren auf dem Schwarzmarkt auf, wo es als Cocain-Ersatz unter den Straßennamen „F“ oder „Fake“ (fake cocain) gehandelt wurde [32, 33]. Der Missbrauch als Dopingmittel wurde bereits 1969 dokumentiert [32]. Einige Studien zeigten eine deutliche Fähigkeit von Fencamfamin (**44**), Tiere zur wiederholten Selbstadministration zu zwingen [32, 34-36]. In einer Drug-Diskriminationsstudie substituierte Fencamfamin (**44**) deutlich in Cocain-trainierten Ratten [33]. Eine Zunahme der Lokomotion in Tieren konnte ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden [37-39]. *DeLucia* et al. zeigten, dass Fencamfamin (**44**) in Ratten anorektisch wirkt [38]. Untersuchungen zum pharmakologischen Mechanismus lassen eine dem Amphetamin ähnliche Wirkung vermuten. Fencamfamin (**44**) ist fähig, Dopamin [39-42] und auch Norepinephrin [40] freizusetzen. Auch wird Fencamfamin (**44**) eine Inhibition der Dopamin-Wiederaufnahme zugewiesen [42]. Allerdings wies Fencamfamin (**44**) im Gegensatz zu Amphetamin keine Inhibition der Monoaminoxidase auf [41].

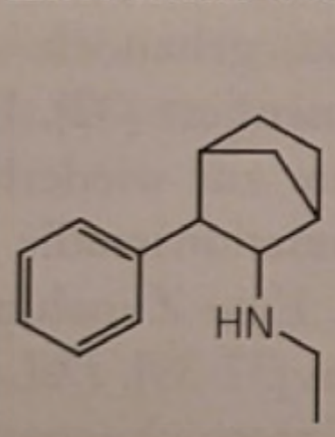
Untersuchungen zu den psychostimulierenden Effekten von Fencamfamin (**44**; 25mg und 50mg) in freiwilligen Personen zeigten, dass nicht nur eine physische, sondern auch eine psychostimulierende Komponente vorhanden ist [43]. Interessanterweise wurden bei der niedrigen Dosierung eher sedierende als stimulierende Effekte festgestellt (was eine mögliche Interaktion mit Opioid-Rezeptoren nahe legt, vergleiche die strukturelle Ähnlichkeit zu Tilidin; **43**). Weiter wurde durch Verabreichung von Fencamfamin (**44**) eine vorübergehende Steigerung der mentalen Leistungsfähigkeit nachgewiesen [44].

Die Firma *Merck* hat in den 1960er Jahren nebst Fencamfamin (**44**) Verbindungen des Typs **45** untersucht und patentiert [45, 46]. Die chemischen Grundlagen (via *Diels-Alder*-Reaktion) zu solchen Phenylnorbornan-Derivaten wurden 1951 von *Parham*, *Hunter* und *Hanson* [47] sowie 1961 von *Weinstock* et al. [48] geschaffen. Den Substanzen wurde eine

spezifische analeptische Wirksamkeit zugeschrieben. So gaben die Erfinder eine milde zentrale Erregung mit bemerkenswert geringem Einfluss auf den Blutkreislauf an und erwähnten die vorteilhafte Verwendung gegenüber Amphetamin auch in Patienten mit hohem Blutdruck. In den getätigten klinischen Untersuchungen zeigten diese Verbindungen allgemein eine Steigerung der Spontanaktivität und des Leistungsniveaus und sie waren laut den Erfindern „von ausgezeichneter Verträglichkeit" und wiesen „keinerlei Nebenwirkung auf".

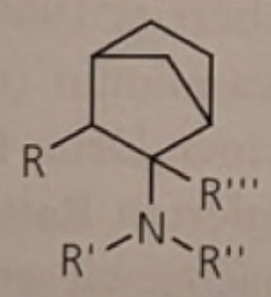
Dennoch hat sich außer Fencamfamin (**44**) keine dieser Substanzen durchgesetzt. Das Missbrauchspotenzial könnte ein Grund sein, da in der Wirkung einige Parallelen zu Amphetamin und Cocain erkennbar sind. Eigenschaften, die eigentlich für eine Verbreitung auf dem Schwarzmarkt prädestiniert sind. Es erstaunt auch, dass nicht eine größere Anzahl an chemischen Modifikationen erprobt wurde (auf Seiten des Aromaten oder auf Seiten des Norbornan-Gerüstes), sei es in Untergrund-Labors oder in pharmazeutischen Forschungsanstalten, um an pharmakologisch wertvolle Verbindungen zu gelangen. Verbindungen, die positiv auf die Neurotransmission wirken und, wie bereits erwähnt einen geringen Einfluss auf den Blutdruck zeigen, wären potenzielle Antidepressiva oder Mittel, welche den Symptomen der *Parkinson*-Krankheit entgegenwirken.

Seit kurzem wird Camfetamin (**46**) über obskure Online-Shops zwecks „legalem Rausch" vertrieben [51]. Interessanterweise zeigten Substanzen des Typs **47** ebenfalls eine deutliche ZNS-Aktivität [49]. Darin stehen R und R' für Wasserstoff und tiefere Alkylreste. Insbesondere erwiesen sich die Methyl-, Ethyl-, Dimethyl- und Methylethyl-Amine als Verhaltens-Stimulanzien (Lokomotion, stereotypes Verhalten, Schnüffeln, Lecken, Knabbern usw). Entwickelt wurden diese Substanzen als potenzielle Analgetika [49].

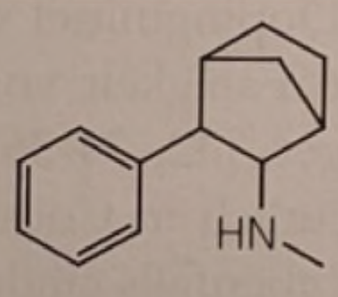


44

Fencamfamin

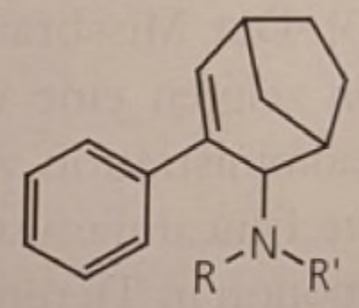


45



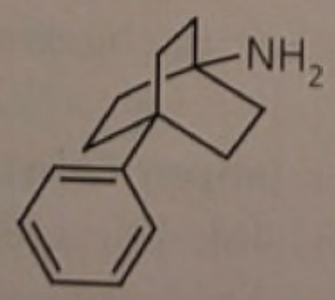
46

Camfetamin



47

Die Verbindung **48** wurde in den sechziger Jahren entwickelt und als EXP-561 betitelt [50]. Ihre pharmakologischen Eigenschaften als Hemmer der Wiederaufnahme von Dopamin, Serotonin und Norepinephrin qualifizieren sie potenziell für ein Antidepressivum. Die Entwicklung zum marktfähigen Produkt gelang jedoch nicht. Im Gegensatz zu Amphetamin vermag **48** keine Monoamine freizusetzen und ähnelt diesbezüglich eher dem Cocain, das ebenfalls als Wiederaufnahme-Hemmer der Monoamine fungiert [50].



48

Zusammenfassung

Tranylcypromin (**1**) mit seinen MAO-inhibitorischen Eigenschaften gilt in diesem Kapitel besondere Aufmerksamkeit. Als nicht-selektiver und irreversibler Hemmer der MAO wird es als Medikament gegen Depressionen und Angststörung eingesetzt. Durch den Cyclopropylring inspiriert, entstanden nicht wenige Derivate, wo die strukturellen Anforderungen die MAO zu inhibieren ausgelotet wurden. Als besonders günstig erwies sich das Anbringen eines Fluoratoms (Verbindung **23**), was diese Fähigkeit um den Faktor zehn erhöhte. Mit Milnacipran (**27**) als selektiver Wiederaufnahme-Hemmer von Norepinephrin und Serotonin wird ein weiteres Cyclopropyl-Derivat als Antidepressivum eingesetzt. Aufgrund des mäßigen Nutzens von Fencamfamin (**44**) zur Behandlung von mentaler und physischer Schwäche ist es vom Markt fast verschwunden. Zeitweise trat es als Cocain-Ersatz auf dem Betäubungsmittelmarkt auf. Tilidin (**43**) ist als Opioid ein schmerzstillender pharmazeutischer Wirkstoff.

Literatur

[1] A. Burger, W. L. Yost. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2198.
[2] D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, E. J. Fellows. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1959**, *126*, 223.
[3] D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, E. J. Fellows. *Fed. Proc.* **1960**, *19*, 181.
[4] S. Sarkar, R. Banerjee, M. S. Ise, E. A. Zeller. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 439.
[5] H. W. Moises, H. Beckmann. *J. Neural Transm.* **1981**, *50*, 185.
[6] C. Kaiser, B. M. Lester, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1243.
[7] C. L. Zirkle, C. Kaiser, D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, A. Burger. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1265.
[8] A. Burger, C. S. Davis, H. Green, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1961**, *4*, 571.
[9] G. C. Heil. *Pharmacologist* **1965**, *7*, 155.
[10] C. Kaiser, C. A. Leonard, G. C. Heil, B. M. Lester, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 820.
[11] U. M. Teotino, D. D. Bella, A. Gandini, G. Benelli. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1091.
[12] S. Yoshida, O. G. J. Meyer, T. C. Rosen, G. Haufe, S. Ye, M. J. Sloan, K. L. Kirk. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1796.
[13] T. C. Rosen, S. Yoshida, R. Fröhlich, K. L. Kirk, G. Haufe. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5860.
[14] S. Yoshida, T. C. Rosen, O. G. Meyer, M. J. Sloan, S. Ye, G. Haufe, K. L. Kirk. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2645.
[15] J. Vallgarda, U. Appelberg, L. E. Arvidsson, S. Hjorth, B. E. Svensson, U. Hacksell. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1485.
[16] C. Moret, M. Charveron, J. P. Finberg, J. P. Couzinier, M. Briley. *Neuropharmacology* **1985**, *24*, 1211.
[17] D. Spinks, G. Spinks. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 799.
[18] C. L. Bumgardner. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 767.
[19] A. Burger, R. Bennett. *J. Med. Chem.* **1960**, *2*, 687.

[20] C. Beard, A. Burger. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2335.
[21] A. Burger, S. E. Zimmerman. *Arzeimittelforsch.* **1966**, *16*, 1571.
[22] A. Burger, H. H. Ong. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2588.
[23] D. D. Miller, F.-L. Hsu, K. N. Salman, P. N. Patil. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 180.
[24] G. J. V. Zoeren. Cyclic amines and method of making them. US2520516, 1950.
[25] G. N. Govindachari. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4280.
[26] W. R. McGrath, W. L. Kuhn. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1968**, *172*, 405.
[27] E. E. Smissman, T. L. Pazdernik. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 14.
[28] K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. ed.; Elsevier: München, 2005.
[29] http://www.justice.gov/dea/pubs/scheduling.html
[30] R. Schulz, J. Blasig, M. Wuster, A. Herz. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1978**, *304*, 89.
[31] S. Orth. Hemmungslose Gewalt. Trend-Droge lässt Jugendliche durchdrehen. *Spiegel* 2008.
[32] C. W. Gorodetzky, E. J. Cone, R. E. Johnson, M. E. Risner, T. P. Su, S. Y. Yeh. *NIDA Res. Monogr.* **1984**, *49*, 63.
[33] M. E. Risner, P. A. Jackson-Smith, E. J. Cone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *23*, 449.
[34] M. E. Risner, E. J. Cone. *Drug Alcohol Dep.* **1986**, *17*, 93.
[35] C. S. Planeta, R. DeLucia, M. L. Aizenstein. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, *50*, 35.
[36] R. DeLucia, C. S. Planeta, M. L. Aizenstein, C. Scavone. *Gen. Pharmacol.* **1997**, *29*, 265.
[37] M. L. Aizenstein, C. Scavone, M. M. Bernardi, R. Delucia. *Progr. Neuro-Psychopharm. Biol. Psych.* **1983**, *7*, 187.
[38] R. DeLucia, C. S. Planeta, C. Scavone, M. L. Aizenstein. *Gen. Pharmacol.* **1987**, *18*, 21.
[39] R. Kuczenski, D. S. Segal, M. L. Aizenstein. *J. Neurosci.* **1991**, *11*, 2703.
[40] R. DeLucia, M. M. Bernardi, C. Scavone, M. L. Aizenstein. *Gen. Pharmacol.* **1984**, *15*, 407.
[41] C. A. Seyfried. *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 2329.
[42] R. DeLucia, C. S. Planeta, M. P. Ferreira, M. L. Aizenstein, C. Scavone. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1997**, *30*, 637.
[43] C. Gorenstein, R. DeLucia, V. Gentil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1988**, *21*, 475.
[44] I. Temkov. *Suvremenna Meditsina* **1983**, *34*, 518.
[45] J. Thesing, G. Seitz. Improvements in or relating to amino-norcamphane compounds. DE1110159, 1961.
[46] J. Thesing, G. Seitz. Verfahren zur Herstellung analeptisch wirksamer N-substituierter Aminonorcamphanderivate bzw. von deren Saeureadditionssalzen und quartaeren Ammoniumverbindungen. DE1219478, 1966.
[47] W. E. Parham, W. T. Hunter, R. Hanson. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5068.
[48] J. Weinstock, N. Schwartz, M. F. Kormendy. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5247.
[49] A. Harris, D. Middlemiss, K. Mills, A. J. Gower, M. B. Tyers. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 55.
[50] J. Maj, G. Skuza, H. Sowinska, G. Nowak. *J. Neural Transm.* **1987**, *70*, 81.
[51] P. Kavanagh, D. Angelov, J. O'Brien, J. D. Power, S. D. McDermott, B. Talbot, J. Fox, C. O'Donnell, R. Christie, *Drug Test. Anal.* **2012** | DOI: 10.1002/dta.411

Exkurs: Aminoxidasen

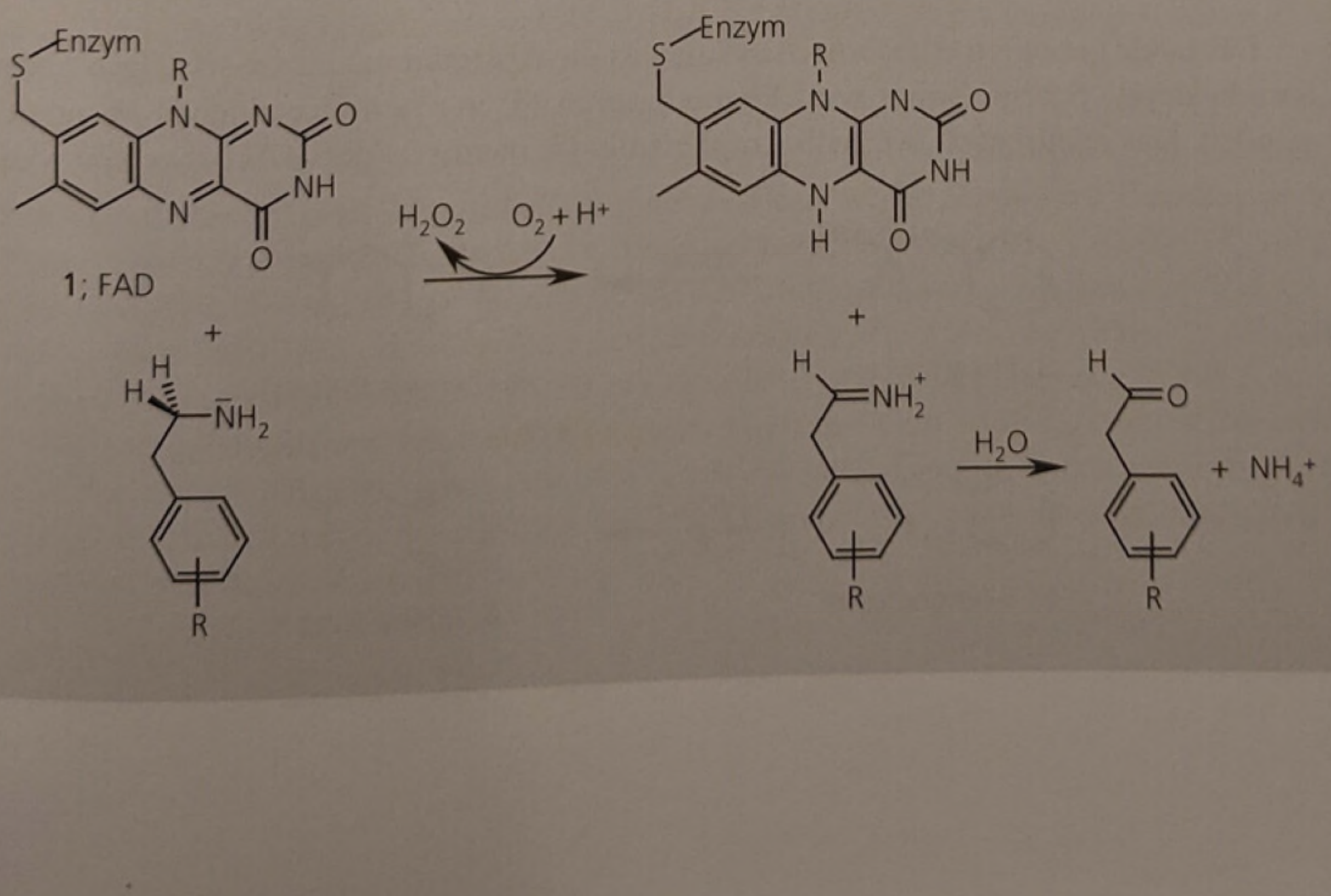
Wie funktionieren Aminoxidasen?

Aminoxidasen sind für den Metabolismus von Alkylaminen und Arylalkylaminen von entscheidender Bedeutung. Auch wenn sie unterschiedliche Cofaktoren benötigen, teils unterschiedliche Substrate bevorzugen und es unterschiedliche Hemmstoffe gibt, geschieht im Prinzip mit all den Aminen dasselbe: Sie werden in Aldehyde umgewandelt und es entstehen dabei Ammoniak und Wasserstoffperoxid.

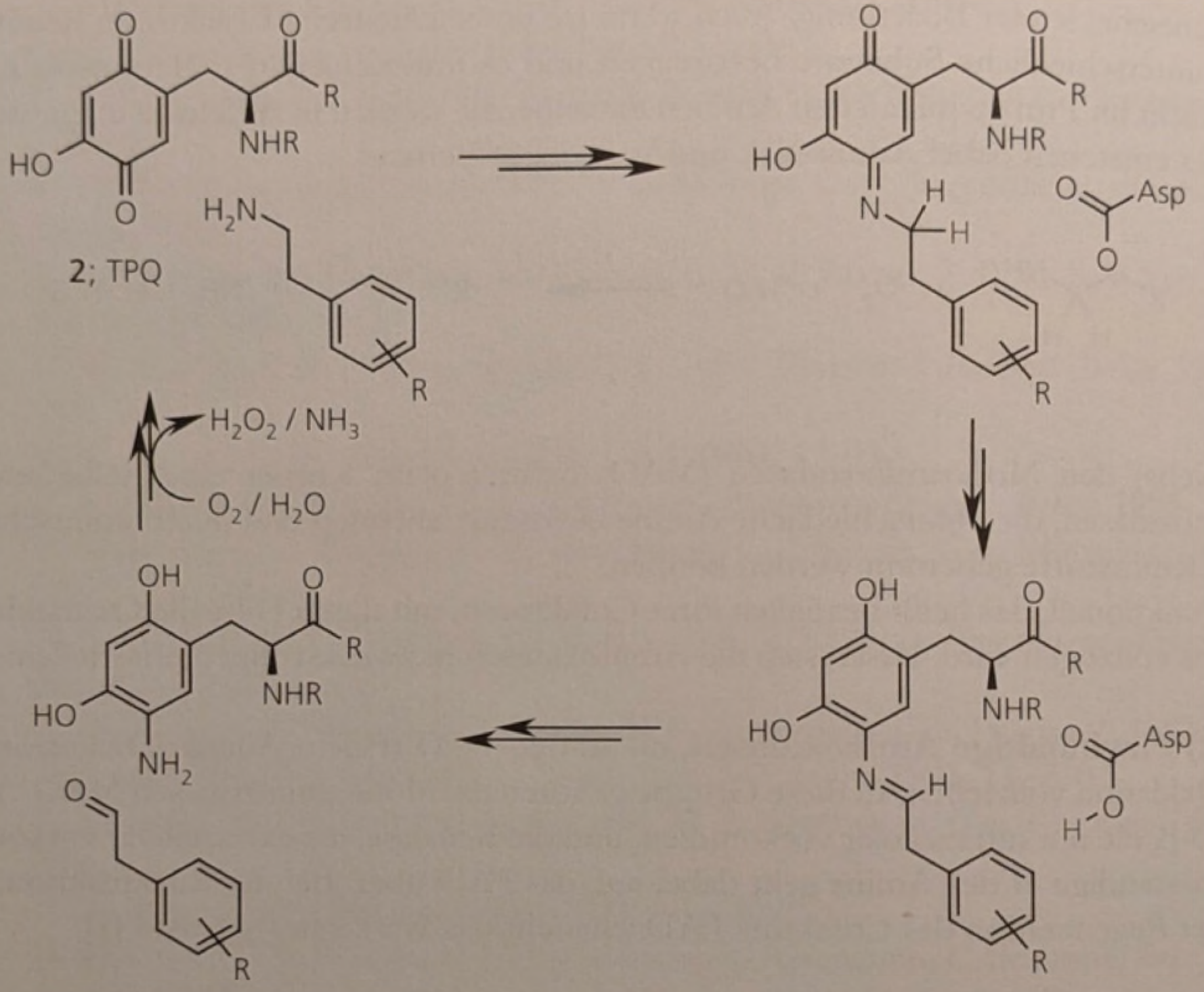
Nebst den Monoaminoxidasen (MAO) existieren im Körper eine Reihe anderer Aminoxidasen, die unterschiedliche Amine bevorzugt abbauen und durch unterschiedliche Hemmstoffe gehemmt werden können.

Funktionell, das heißt bezüglich ihrer Cofaktoren, mit deren Hilfe die Oxidation des Amins vollzogen wird, lassen sich die Aminoxidasen in zwei Gruppen unterteilen:

1.) Flavinhaltige Aminoxidasen, die mittels FAD (Flavin-Adenin-Dinucleotid; **1**) die Oxidation vollziehen. In diese Gruppe gehören die Monoaminoxidasen MAO-A und MAO-B, die nur intrazellulär vorkommen, und die Renalase, die extrazellulär vorkommt. Das α-ständige *H* des Amins geht dabei auf das FAD über. Bei der Rückreaktion, also bei der Regeneration des Cofaktors FAD, entsteht das Wasserstoffperoxid [1].

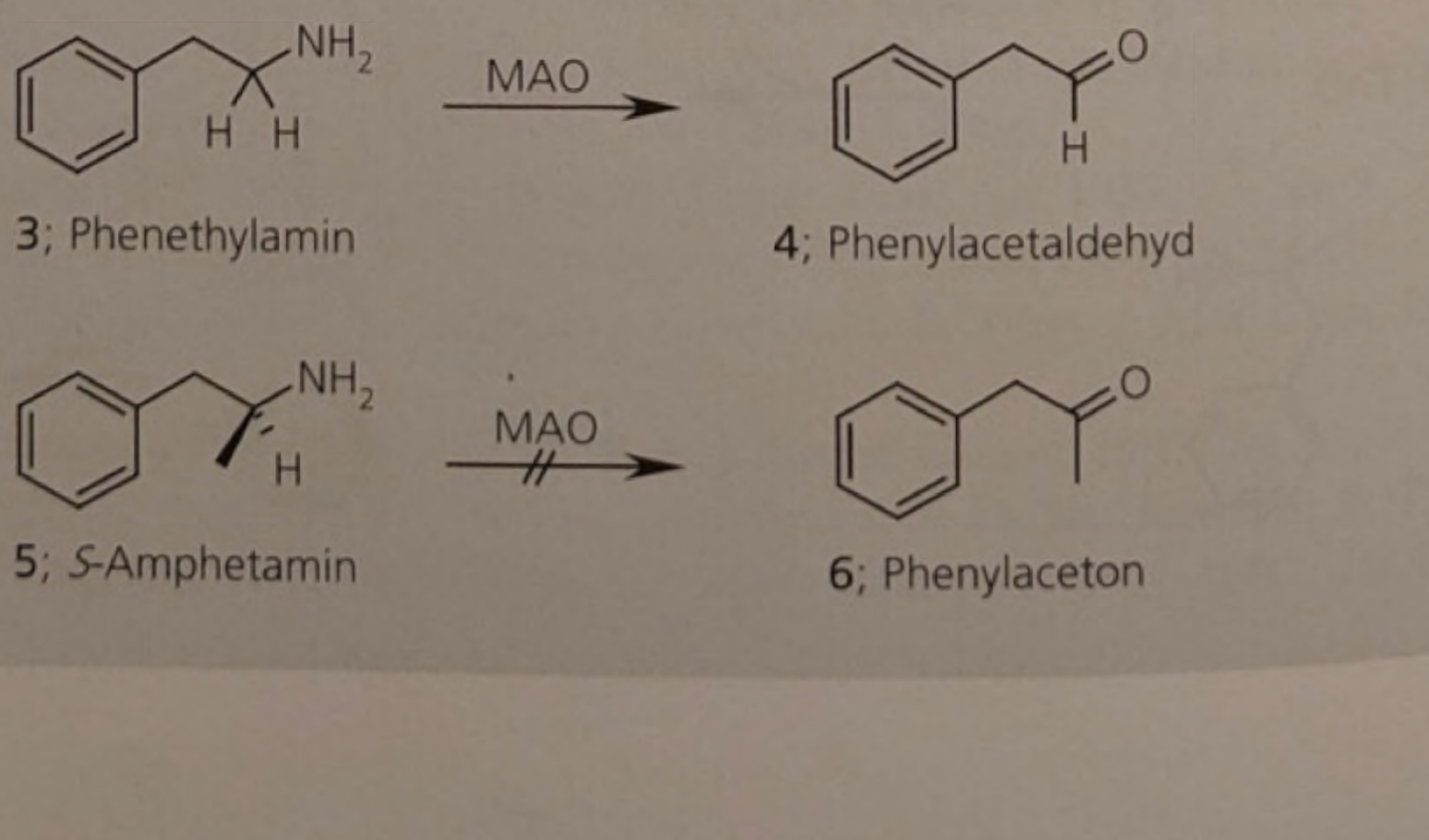


2.) Kupferhaltige Aminoxidasen benötigen als Cofaktor TPQ (2,4,5-Trihydroxyphenylalanin-Chinon; **2**). Die zugehörigen Gene nennt man **AOC** für „Aminoxidase Copper-containing". Der bekannteste Vertreter ist die Semicarbazid-sensitive Aminoxidase (SSAO), die manchmal auch nach ihrem Gen AOC3 genannt wird. In diesem Zusammenhang sind die Diaminoxidase DAO und die Retina-spezifische Aminoxidase RAO erwähnenswert; ihre Gene heißen AOC1 sowie AOC2. Das α-ständige *H* des Amins wird dabei formal auf ein Aspartat-Anion übertragen. In diesem Fall entsteht das Wasserstoffperoxid bei der Regeneration des TPQ [2].



2; TPQ

Für beide gezeigten Abbaumechanismen ist die Abstraktion eines α-ständigen *H* der entscheidende Schritt. Somit wird Phenethylamin (**3**) in Phenylacetaldehyd (**4**) umgewandelt. Das erklärt auch, weshalb Amphetamin (**5**) nicht von der MAO abgebaut wird.



3; Phenethylamin

4; Phenylacetaldehyd

5; *S*-Amphetamin

6; Phenylaceton

Das bezüglich MAO-Inhibition potentere *S*-Enatiomer von Amphetamin (**5**) hemmt die MAO-A reversibel, wobei die α-Methyl-Gruppe das Molekül vor dem metabolischen Abbau schützt [3]. Es passt in die Bindetasche, aber in der α-Position ist das Proton, das hier grau gezeigt wird, durch die zusätzliche Methylgruppe nicht zugänglich [4].

Amphetamin (**5**) wird zwar zu Phenylaceton (**6**) metabolisiert, aber das übernimmt das Cytochrom-P450-System [5].

Welchen Nutzen hat man davon?

Wie erwähnt, bauen Aminoxidasen Amine zu Aldehyden ab. Die entstandenen Aldehyde werden darauf bevorzugt zu Carbonsäuren oxidiert oder in geringerem Maße zum entsprechenden Alkohol reduziert. Bei der Reaktion vom Amin zum Aldehyd fällt immer auch Wasserstoffperoxid an, das zum „oxidativen Stress" beiträgt und potenziell zellschädigend wirkt. Das sind jedoch normale Prozesse, die in einem gesunden Organismus ständig ablaufen, ohne ihn zu schädigen.

Amine können in unserem Körper unterschiedlicher Herkunft sein: Viele Neurotransmitter sind Amine, es existieren etliche sogenannte **biogene Amine**, die entweder in unserem Körper selbst entstehen oder aber fermentativ in proteinreicher Nahrung zugeführt werden. Nicht zuletzt haben viele Arzneistoffe oder Fremdstoffe (Xenobiotika) ebenfalls Aminstruktur. Die meisten der genannten Verbindungen haben eine Wirkung auf den Organismus, sei es ein gewünschter oder unerwünschter Effekt. All diese Verbindungen werden in der Regel von Aminoxidasen abgebaut. In manchen Fällen, besonders bei Aminen mit mehreren großen Resten am oder um den Stickstoff, spielt für den Abbau auch Cytochrom P450 eine Rolle bei der *N*-Desalkylierung [6]. Im Folgenden werden nun einige Aminoxidasen kurz charakterisiert.

Steckbriefe der Aminoxidasen

Bevor die prominente Monoaminoxidase MAO detaillierter besprochen wird, sollen zunächst ein paar weniger bekannte Aminoxidasen charakterisiert werden. Die folgende Aufzählung ist nicht komplett. Lysyl-Oxidasen (LOX), die z.B. im Tumorgeschehen eine Rolle spielen [7] werden hier nicht besprochen.

Das FAD-abhängige Enzym **Renalase** kommt in gelöster Form extrazellulär vor und wird manchmal auch als MAO C bezeichnet. Zu MAO A und B hat die Renalase keine große strukturelle Ähnlichkeit. Sie metabolisiert weder Serotonin, Tyramin, noch Benzylamin und wird nicht durch die Propargylamin-Hemmstoffe Pargylin (**7**) oder Clorgylin (**8**) gehemmt (Siehe Tabelle 2). Sie scheint jedoch in einem gewissen Maß Catecholamine abzubauen und reguliert so den Blutdruck. Sie wurde im Gehirn und auch in der Peripherie identifiziert und stellt ein aktuelles Forschungsgebiet dar [8-10].

Die **Diaminoxidase** oder **DAO** (codiert durch das Gen AOC1), kommt intrazellulär vor, gehört zu den kupferhaltigen Aminoxidasen und ist am Abbau von Histamin maßgeblich beteiligt. Sie baut auch aliphatische Diamine wie Cadaverin und Putrescin ab und lässt sich durch Semicarbazid hemmen.

Die **Retina-spezifische Aminoxidase** oder **RAO** (codiert durch das Gen AOC2) scheint ein breites Spektrum von Phenethylaminen metabolisieren zu können. Sie kommt extrazellulär vor. Obwohl die mRNA des Enzyms in unterschiedlichem Gewebe gefunden wurde, konnte bisher nur im Auge eine eindeutige Enzymaktivität festgestellt werden. Auch sie kann durch Semicarbazid gehemmt werden [11].

Die eigentliche **Semicarbazid-sensitive Aminoxidase SSAO** (codiert durch das Gen AOC3) ist schon lange bekannt. Sie ist ein lösliches, kupferhaltiges Enzym, das nur extrazellulär vorkommt. *Clark* et al. untersuchten schon 1965 die Deaminierungsraten von unterschiedlichen Phenethylaminen (siehe auch Tabelle 1 im Kapitel 8.6). Dabei stellten sie z.B. fest, dass Mescalin ausschließlich über Semicarbazid-sensitive Aminoxidasen metabolisiert wird. Die SSAO wird auch von Propargylaminen gehemmt.

Die **Monoaminoxidasen (MAO)** haben den Enzymcode EC 1.4.3.4 und sind für den Abbau der Neurotransmitter von besonderer Wichtigkeit, da sie die Signalmoleküle im Zellinneren, wenn sie nicht mehr benötigt werden, „unschädlich machen". Sie sind an die Mitochondrienmembran gebunden und kommen somit **ausschließlich im Zellinneren** vor, wo sie nicht für den Abbau von extrazellulär befindlichen, also ausgeschütteten Neurotransmittern zur Verfügung stehen. Extrazellulär befindliche Neurotransmitter werden fast ausschließlich durch Rücktransport in die Zelle (reuptake) inaktiviert. Wenn die Neurotransmitter dann im Zellinneren sind, werden sie entweder durch die MAO schnell abgebaut oder durch den vesikulären Monoamintransporter (VMAT) in schützende Vesikel verpackt, wo sie für eine erneute Wiederausschüttung zur Verfügung stehen. Wenn Xenobiotika durch die MAO abgebaut werden, dann gilt für sie ebenfalls, dass sie zuvor in die Zelle gelangen müssen.

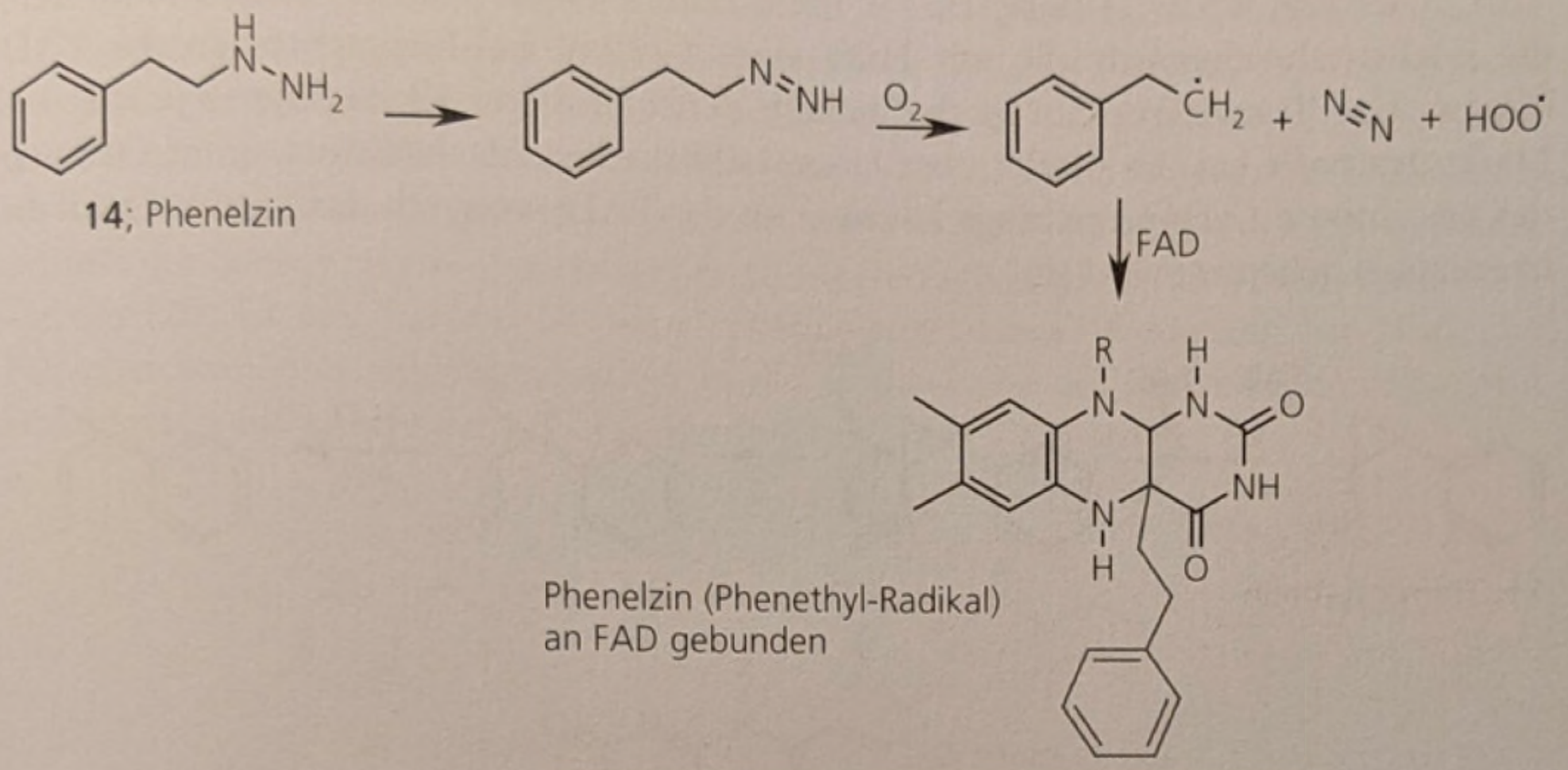
Bisher ist die MAO die einzige Aminoxidase, die als Arzneimittel-Target therapeutisch Bedeutung hat. MAO-Hemmstoffe werden seit vielen Jahrzehnten gezielt entwickelt, und es existieren unzählige Vertreter, die üblicherweise in ihre therapeutische Anwendung oder ihre Subtypselektivität eingeteilt werden. Hier geschieht die Einteilung eher aus chemisch-mechanistischer Sicht.

MAO-Hemmer: Einteilung in Hemmmechanismen

Man kennt zwei Isoenzyme: die MAO-A und die MAO-B. Sie sind die prominentesten Vertreter der Aminoxidasen. Es existieren viele Hemmstoffe, die unterschiedliche Indikationsgebiete haben, die von Depression über Morbus *Parkinson* bis hin zu Narkolepsie reichen. Die Hemmstoffe sind entweder selektiv oder unselektiv, und binden entweder reversibel (das heißt kompetetiv) oder irreversibel (das heißt kovalent). Um einen systematischen Überblick zu bekommen, sollen die MAO-Hemmer hier nach ihren molekularen Wirkmechanismen klassifiziert werden. Man kann die **irreversibel bindenden MAO-Hemmer** strukturell vor allem in 3 Gruppen aufteilen: **Hydrazin-, Cyclopropyl- und Propargylamin-Derivate** (Tabelle 1).

Verbindungen **14 - 17** gehören zur Klasse der **Hydrazin-Derivate**, die mittlerweile wegen ihrer relativ hohen Toxizität als obsolet eingestuft werden. Sie werden zunächst durch die MAO abgebaut, wobei ein Radikal entsteht. Durch die generell hohe Reaktivität von Radikalen kann auch die eher unselektive Hemmung beider MAO-Typen, wie auch

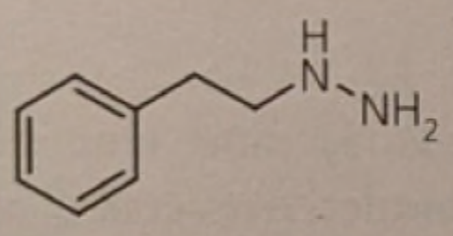
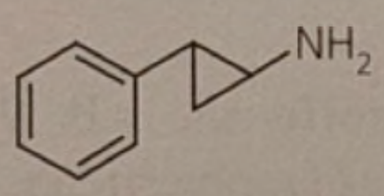
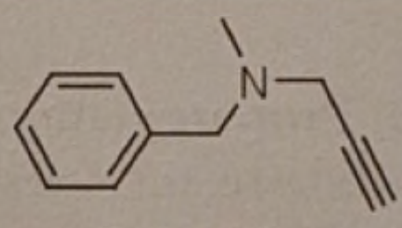
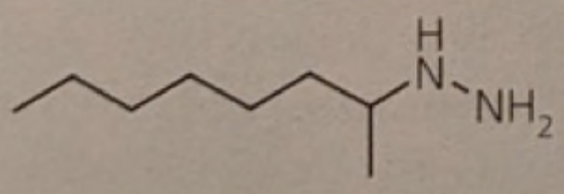
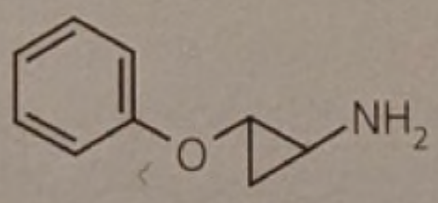
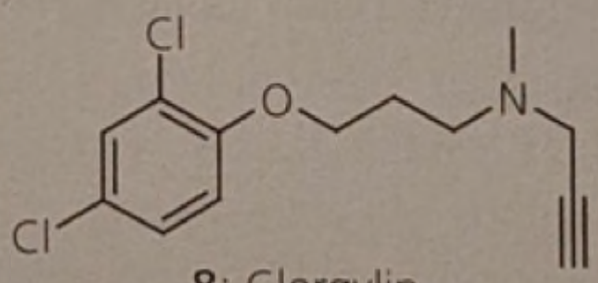
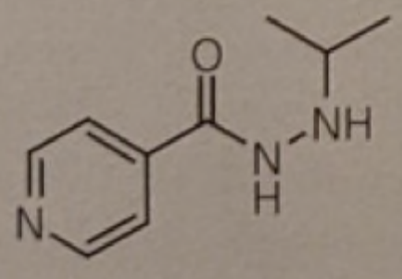
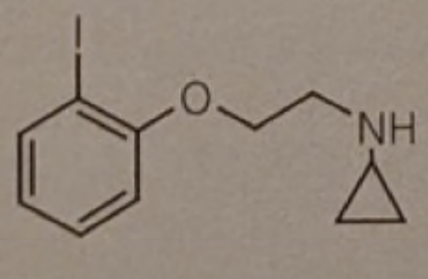
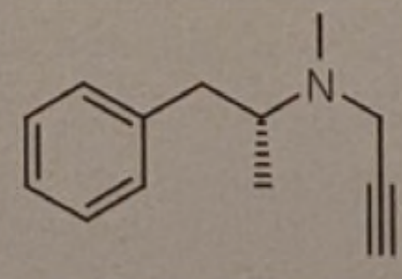
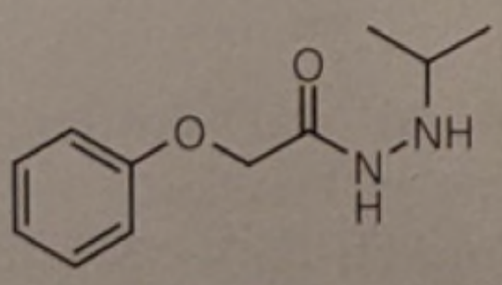
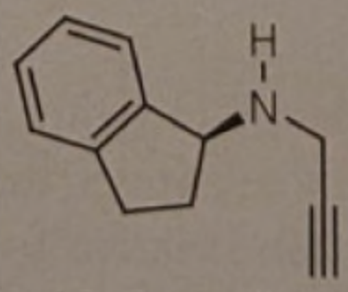
die hohe Hepatotoxizität erklärt werden [12]. Das Radikal ist das eigentliche Agens, das dann mit dem FAD reagiert und somit das Coenzym irreversibel hemmt, wodurch dieses für den Abbau von Aminen nicht mehr zur Verfügung steht.



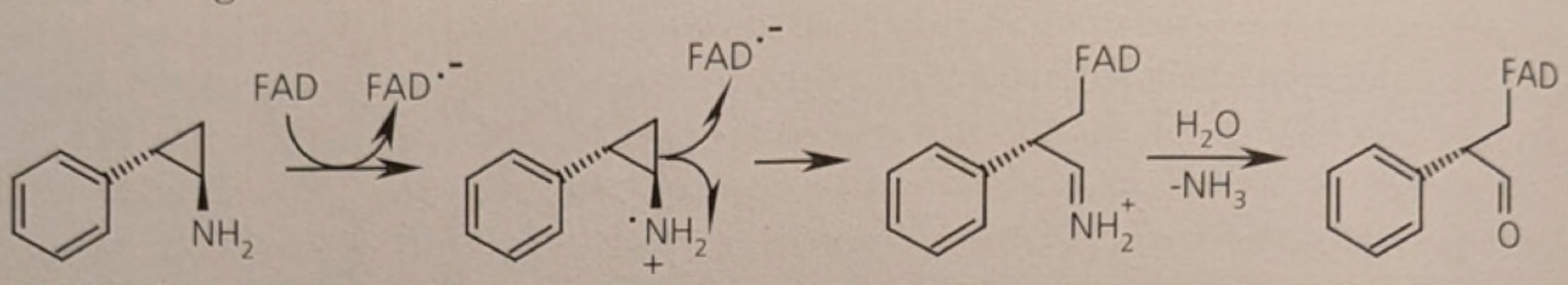
14; Phenelzin

Phenelzin (Phenethyl-Radikal) an FAD gebunden

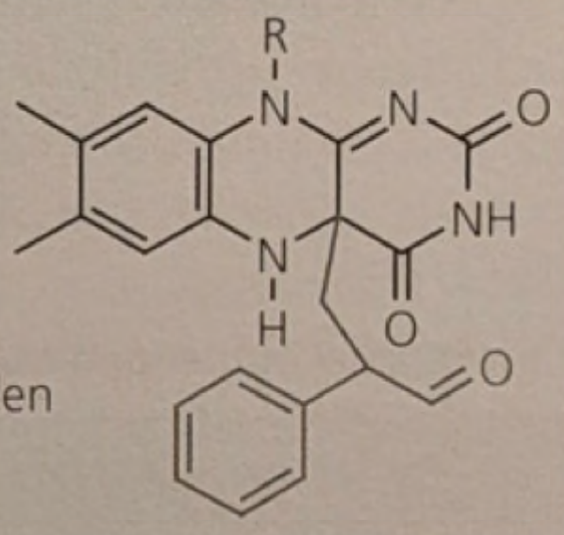
Tabelle 1. Klassische Vertreter der irreversibel bindenden MAO-Hemmer.

Hydrazin-Derivate	Cyclopropyl-Derivate	Propargylamin-Derivate
		
14; Phenelzin	**11**; Tranylcypromin	**7**; Pargylin
		
15; Octamoxin	**12**; Forschungssubstanz	**8**; Clorgylin
		
16; Iproniazid	**13**; LY 121768	**9**; Selegilin
		
17; Iproclizid		**10**; Rasagilin

Das Tranylcypromin (**11**) stand für viele weitere Substanzen Modell, z.B. Verbindungen **12** und **13**, die einen Cyclopropanring und einen basischen Stickstoff tragen. Im vorliegenden Buch gibt es in diversen Kapiteln (3.4, 3.7, 3,11, 4.3, 6.3, 7.3.6, 7.5.1, 8.4.7 und 8.5.27.1) Beispiele für mehr oder weniger potente MAO-Inhibitoren, die höchstwahrscheinlich alle mit Hilfe eines Cyclopropyl-Fragmentes an das FAD binden. Das Tranylcypromin ist der einzige Vertreter dieser Klasse, der es je auf den Markt geschafft hat. Es bindet über einen radikalischen Mechanismus unter Öffnung des gespannten Cyclopropylrings kovalent an das FAD, wodurch das Enzym ebenfalls irreversibel gehemmt wird [1].

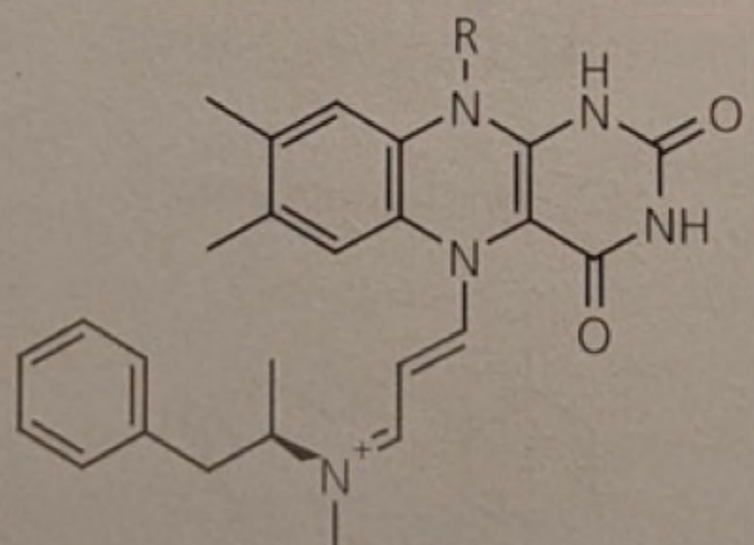


11; Tranylcypromin



Tranylcypromin
an FAD gebunden

Die **Propargylamin-Hemmstoffe** wie z.B. **7-10** (Tabelle 1) sind eine neuere Substanzklasse, mit Selegilin (**14**) als Hauptvertreter. Auch sie binden irreversibel an das FAD des Enzyms. Im ersten Schritt wird ein α-ständiges *H* der Propargylamin-Gruppe abstrahiert. Nach einigen *H*-Shifts ergibt sich schließlich ein alkenyliertes FAD [13].

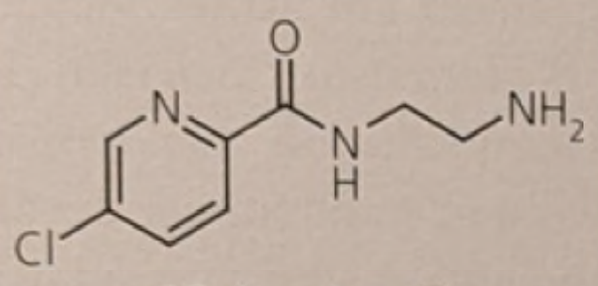


Selegilin an FAD gebunden

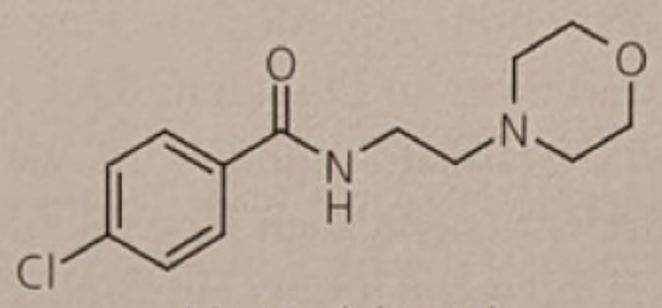
Bis auf Clorgylin hemmen die Propargylamine vor allem die MAO-B. Clorgylin (8) ist ein selektiver und irreversibel bindender MAO-A-Hemmer. Prinzipiell ist aber weniger die reaktive funktionelle Gruppe als der Rest des Moleküls für die Subtypselektivität verantwortlich. Somit eignen sich die Propargylamin-Derivate vor allem zur

Behandlung von Morbus *Parkinson*. Lazabemid (**18**) ist der einzige reversible MAO-B-Hemmstoff, der auf dem Markt ist [14].

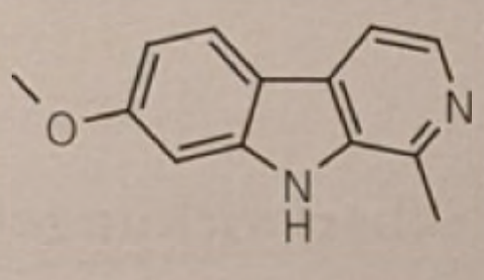
Es gibt allerdings einige reversibel bindende MAO-A-Hemmer. Genannt seien hier das Moclobemid (**19**), Harmin (**20**) und Metralindol (**21**), ein Derivat, das vor allem in Russland verbreitet ist. Alle Drei binden reversibel und selektiv an die MAO-A, weshalb man sie häufig als **RIMA** (reversible Inhibitoren der MAO-A) bezeichnet. Die Klasse der RIMA wird als Antidepressiva vermarktet und hat sowohl wegen der Reversibilität als auch der Selektivität weniger ausgeprägte Unverträglichkeiten mit Nahrungsmitteln. Harmin (**20**) ist ein Naturstoff, der als Arzneimittel keine Bedeutung hat [15]. Die reversibel bindenden Hemmer passen in die Bindetasche des aktiven Zentrums und konkurrieren auf kompetetive Weise mit dem natürlichen Substrat.



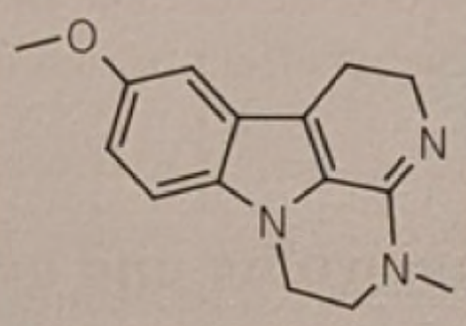
18; Lazabemid



19; Moclobemid

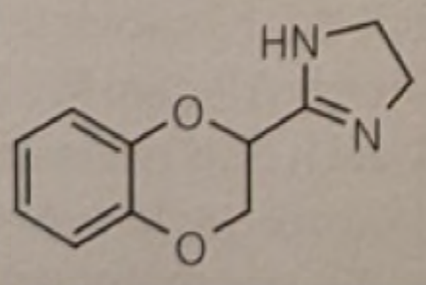


20; Harmin

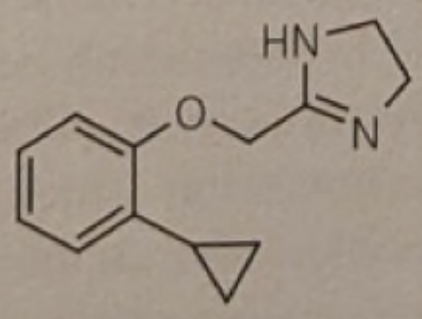


21; Metralindol

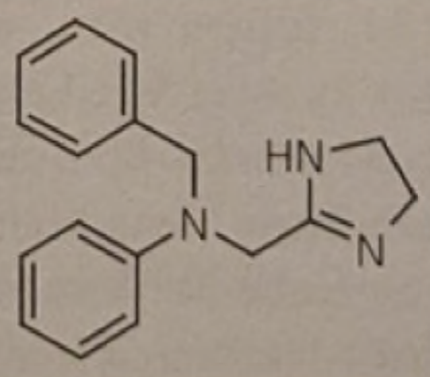
Die MAO besitzt auch eine allosterische Bindungsseite. Da alle Liganden, die gut an diese Bindestelle passen, und so die Enzymaktivität hemmen, ein Imidazolin-Grundgerüst tragen, spricht man auch von einer Imidazolin-Bindungsstelle. Es zeigte sich, dass diese sogenannte Imidazolin-Bindungsseite nicht mit dem Kofaktor FAD assoziiert ist. Die Liganden Idazoxan (**22**) und Cirazolin (**23**) sind gleichzeitig auch α_2-Antagonisten, und Antazolin (**24**) ein Antihistaminikum der ersten Generation. Da die Liganden indirekt Einfluss auf nachgeschaltete Prozesse haben, spricht man auch von einem I_2-Rezeptor, der auf dem Enzym lokalisiert ist. Therapeutisch wird diese allosterische Bindetasche bisher nicht verwendet, allerdings könnten Arzneistoffe vom Imidazolin-Typ auf ihre Fähigkeit hin, die MAO zu hemmen, untersucht werden, damit es zu keinen Wechselwirkungen kommt [16].



22; Idazoxan



23; Cirazolin



24; Antazolin

Indikationen für MAO-Hemmer

MAO-Hemmer werden therapeutisch verabreicht, um den natürlichen Neurotransmitter-Abbau zu bremsen. Der erste MAO-Hemmer, Iproniazid (**9**) war eigentlich ein Anti-Tuberkulosemittel. Als sich bei den klinischen Versuchen eine deutliche Stimmungsaufhellung und Antriebssteigerung der Patienten zeigte, lag eine Verwendung als Antidepressivum nahe. Man geht davon aus, dass bei Depression generell ein Serotonin- und Norepinephrin-Mangelzustand herrscht [17], dem durch die Hemmung der MAO effektiv entgegengewirkt werden kann. Da die meisten trizyklischen Antidepressiva eine ausgeprägte Sedierung hervorrufen, stellen die MAO-Hemmer eine therapeutische Alternative dar. Abgesehen von den Neben- und Wechselwirkungen, die weiter unten besprochen werden, können mit MAO-Hemmern sogar bei therapieresistenten Depressionen gute Erfolge verbucht werden [17].

Auch bei Patienten mit Morbus *Parkinson* herrscht ein akuter Mangel an Neurotransmittern, und zwar an Dopamin. Der MAO-B-Hemmstoff Selegilin (**14**) gilt immer noch als „Gold-Standard" und wird als Zusatzmedikation zur Dopamin-Prodrug L-Dopa verabreicht (siehe auch Kapitel 7.5.1). Wo und wann immer die MAO arbeitet, entsteht H_2O_2. Und wann immer ein Amin daran gehindert wird, von der MAO abgebaut zu werden (egal ob allosterisch, orthosterisch, reversibel oder irreversibel), lässt sich dies, gerade bei Medikamenten zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, als neuroprotektiver Nebeneffekt präsentieren [18].

Ungewollte und gewollte Wechselwirkungen

Die irreversible Enzymhemmung an sich scheint weniger ein Problem darzustellen, da die Enzyme binnen einiger Tage wieder regeneriert werden. Vielmehr zeigt sich die Problematik bei den MAO-Hemmern darin, dass – wie schon eingangs erwähnt – auch viele biogene Amine aus der Nahrung über die MAO abgebaut werden. Solange die MAO ihre Funktion ausübt, macht sich nicht bemerkbar, welche pharmakologischen Eigenschaften die Nahrungsinhaltsstoffe haben können. Bei einer kompletten MAO-Hemmung und der Einnahme von biogenen Aminen ist die häufigste Wechselwirkung ein teils lebensbedrohlicher Blutdruckanstieg, eine sogenannte **hypertensive Krise**. Das prominenteste dieser „schlechten" biogenen Amine ist das Tyramin. Tyramin ist das Decarboxylierungsprodukt der Aminosäure Tyrosin, die vor allem in fermentierter, proteinreicher Nahrung vorkommt: Salami, Wein, Bier, Sojasauce, Hefeextrakt, Schokolade und natürlich Käse (gr.: τυρος, sprich *tyros* = Käse, woraus sich die Namen Tyrosin und Tyramin ableiten). Des weiteren sollten auch Fischprodukte, Leber und einige Hülsenfrüchte gemieden werden [19]. Da Käse die prominenteste Quelle für Tyramin ist, spricht man, wenn es während der Behandlung mit MAO-Hemmern und noch bis zu zwei Wochen danach zu hypertensiven Krisen durch die Kombination mit Nahrungsmitteln kommt, vom **Tyramin- oder „Cheese"-Effekt**. Alle Stoffe, die zu einer erhöhten Neurotransmitterkonzentration führen, wie z.B. auch Stimulanzien oder sogar einfache Schleimhaut-Abschweller oder Asthmamittel können in Kombination mit MAO-Hemmern bedrohliche hypertensive Krisen auslösen. Da die meisten MAO-Hemmer doch auch andere Aminoxidasen hemmen können, kann der **Metabolismus**

vieler anderer Arzneistoffen verändert sein, was teils zu schweren Nebenwirkungen führt. In diesem Zusammenhang wird immer wieder das synthetische Opioid Pethidin (siehe Kapitel 3.12.4.1) genannt, das in Kombination mit MAO-Hemmern lebensbedrohliche Erregungszustände hervorrufen kann [20].

Da Tyrosin von der MAO-A und der MAO-B abgebaut werden, versucht man heute eher selektive Hemmstoffe zu verwenden, damit zumindest der andere, nicht gehemmte MAO-Subtyp zum Abbau von biogenen Aminen verfügbar ist. So werden **bei Depression** vor allem **MAO-A-Hemmer** eingesetzt, weil die MAO-A bevorzugt Serotonin abbaut, und bei **Morbus Parkinson** eher **MAO-B-Hemmer**. Trotzdem sollte jeder, der MAO-Hemmer einnimmt, besonders vorsichtig mit der Einnahme irgendwelcher Medikamente sein und auf seine Ernährung achten!

Von Schamanen in Südamerika wird seit Jahrtausenden ein halluzinogenes Gebräu mit dem Namen **Ayahuasca** hergestellt und rituell verwendet [21]. Es enthält einerseits Pflanzenteile (Blätter der Pflanze *Psychotria viridis*), die Dimethyltryptamin (DMT) enthalten. Dieser Stoff hätte oral eingenommen an sich im Menschen keinerlei Wirkung [22], da er von der MAO sofort abgebaut wird. Das wussten die Schamanen damals nicht; hingegen wussten sie, dass sie – wenn sie dem Gebräu andererseits weiteres Pflanzenmaterial beimischten (Dschungelliane *Banisteriopsis caapi*), das MAO-hemmende Harman-Alkaloide enthält (z.B. Harman, Harmol, Harmalol und Harmalin), dann ihren höchst wirksamen „Zaubertrank" erhielten [21, 23, 24].

Eine weitere Komplikation kann auftreten, wenn MAO-Hemmer zusammen mit Verbindungen eingenommen werden, die über einen anderen Mechanismus den Serotoninspiegel erhöhen. Dazu gehören die meisten Antidepressiva, vor allem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SERT-Inhibitoren) oder gar Serotonin-freisetzende Substanzen, wie MDMA (siehe Kapitel 7.5.6). Diese Kombination führt zu einer gefährlich übersteigerten Serotoninkonzentration, die zu Symptomen wie Übelkeit, Durchfall, Schüttelfrost, Tremor, Muskelsteifheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit und Fieber führen kann. Die Effekte ähneln in gewissem Maße den extrapyramidalen, parkinsonähnlichen Störungen während einer Neuroleptika-Behandlung und können lebensbedrohliche Zustände annehmen. Man spricht hier vom **Serotonin-Syndrom**. Ein Serotonin-Syndrom kann nicht nur in Kombination mit MAO-Hemmern auftreten, sondern generell durch Überstimulation des serotonergen Systems, z.B. durch eine Überdosierung eines Serotonin-Agonisten.

Es soll hier kurz über das **Vorkommen der Aminoxidasen** diskutiert werden, da das extrazelluläre oder intrazelluläre Vorkommen einen maßgeblichen Einfluss auf die tatsächliche Wirkung im Organismus hat. Wie erwähnt, kommen die MAO-A und die MAO-B nur intrazellulär vor.

Mit der Nahrung zugeführtes Tyramin hat so lange keinen Effekt, bis es von Monoamintransportern wie dem Norephedrin-Transporter (NET) oder dem Dopamin-Transporter (DAT) aktiv ins Zellinnere transportiert wird [25]. Sobald das Tyramin in der Zelle ist, kann es von der MAO abgebaut werden. Wenn das nicht geschieht, weil die MAO gehemmt ist, dann wirkt Tyramin an den Monoamintransportern als Norepinephrin- und Dopamin-Releaser [26]. Da Tyramin die Blut-Hirn Schranke nicht überwin-

den kann, geschieht die Norepinephrin-Ausschüttung ausschließlich in der Peripherie und führt so zu dem bekannten *Cheese Effect* [17]. Wenn man sich diesen Prozess vor Augen hält, wird klar, dass die eigentlichen Prozesse tatsächlich im Zellinneren ablaufen und dass Tyramin zuerst in die Zelle eindringen muss, bevor es irgendwelche Effekte haben kann. Diese Tatsache erklärt auch, weshalb Hemmstoffe des Norepinephrin-Transporters den *Cheese Effect* verhindern können [27, 28]. Generell gilt es als gefährlich, MAO-Hemmer mit Stoffen zu kombinieren, die den Serotonin-Transporter SERT hemmen, da die Gefahr eines Serotonin-Syndroms besteht [29].

Auch wenn es detailliert bisher nicht untersucht ist, muss zwangsläufig auch ein MAO-Hemmer zuerst in die Zelle aufgenommen werden, um den Tyramin-Abbau zu hemmen. Für harmanartige Verbindungen ist beschrieben, dass sie über den Dopamin-Transporter ins Zellinnere geschleust werden [30].

Angesichts der Fülle an anderen Aminoxidasen und FAD-abhängigen Enzymen, ist es nicht verwunderlich, wenn sogenannte „MAO-Hemmer" auch noch andere Enzymsysteme beeinflussen. Theoretisch sollten die genannten Klassen von MAO-Hemmern, deren Bindungsmechanismus mit dem FAD weiter oben erklärt ist, keinen Einfluss auf die anderen Aminoxidasen haben, die über einen anderen Kofaktor verfügen. Anhand der SSAO wurde hingegen gezeigt, dass Propargylamine ebenso in der Lage sein können, kupferhaltige Aminoxidasen zu hemmen.

Viele ältere Untersuchungen zu MAO-Hemmern müssen exakt auf ihre Aussagekraft hin untersucht werden, da das Enzym oft aus Organen isoliert und nicht exakt charakterisiert wurde. Eine gängige Methode zur näheren Unterscheidung der Aminoxidasen war es, sie in semicarbazidsensitive und nicht-semicarbazidsensitive Fraktionen zu unterteilen. Für solche *In-vitro*-Untersuchungszwecke wurde manchmal auch Hydroxylamin oder Aminoguanidin verwendet. Diese Verbindungen werden als *carbonyl-reactive agents* bezeichnet und sind Chemikalien, die als Medikamente keinerlei Bedeutung haben. Auch solche Untersuchungen mit unterschiedlichen Hemmstoffen zur Unterteilung der Aminoxidasen müssen sehr differenziert betrachtet werden. So zeigte sich, dass selbst die semicarbazidsensitiven Fraktionen nicht einheitlich sein müssen und die Diaminoxidase (DAO), die Histamin abbaut, z.B. auch durch Semicarbazid gehemmt wird.

Hier kann man weitere Informationen zu Substanzen und deren Wechselwirkungen mit Aminoxidasen finden:

- Kapitel 1
- Kapitel 3.1.2, 3.2.1, 3.3, 3.4, 3.7, 3.11, 3.12.1, 3.13
- Kapitel 4.3, 4.6
- Kapitel 6.2.2.4, 6.3.4, 6.3.7
- Kapitel 7.2.1, 7.3.6, 7.5.1
- Kapitel 8.4.1.2, 8.4.6, 8.4.10, 8.5.5, 8.5.8, 8.5.17, 8.6.1

Tabelle 2. Aminoxidasen und ihre Kenngrößen, adaptiert von [31].

Aminoxidase	Cofaktor/ Mechanismus	Vorkommen	Bevorzugte Substrate	Inhibitoren
MAO[a] A	FAD[f]	Intrazellulär, Mitochondrien, haupts. im peripher. Bereich	Tyramin, Dopamin, Serotonin, Tryptamin, Norepinephrin, Epinephrin	Moclobemid, Propargylamine, Tranylcypromin, Hydrazine
MAO B	FAD	Intrazellulär, Mitochondrien, haupts. im Gehirn	Dopamin Spurenamine, Phenethylamin, Tyramin, Tryptamin, Benzylamin	Propargylamine, Tranylcypromin, Hydrazine
Renalase	FAD	Extrazellulär	Norepinephrin, Epinephrin, Dopamin, andere Amine nur sehr schwach	?
DAO[b] (AOC[c] 1)	TPQ[g]	Intrazellulär	Histamin, Putrescin, Cadaverin	Semicarbazide, Hydroxylamin, Aminoguanidin
RAO[d] (AOC2)	TPQ	Extrazellulär	Phenethylamin, Tyrosin, Tryptamin	Semicarbazide
SSAO[e] (AOC3)	TPQ	Extrazellulär	Benzylamin, Methylamin, Aminoaceton	Semicarbazide, Hydroxylamin Hydrazine, Aminoguanidin, Propargylamine

a) MAO: Monoaminoxidase; b) DAO: Diaminoxidase; c) AOC: Aminoxidase copper containing; d) RAO: Retina-spezifische Aminoxidase; e) SSAO: Semicarbazid-sensitive Aminoxidase; f) FAD: Flavin-Adenin-Dinucleotid; g) TPQ: 2,4,5-Trihydroxyphenylalaninchinon.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Aminoxidasen Enzyme sind, die sowohl extra- wie intrazellulär vorkommen und die Aufgabe haben, Amine abzubauen. Für die zahlreich vorhandenen Systeme der Aminoxidasen – die bekanntesten sind wahrscheinlich MAO-A und MAO-B – existieren alte und gut untersuchte MAO-Hemmstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die immer noch Fragen aufwerfen. Chemische Struktur, Selektivität und Reversibilität sind Merkmale, um die vielen Strukturen einzuteilen. Da diese Wirkstoffe u.a. den Abbau der Neurotransmitter verhindern, bzw. verlangsamen, wirken sie antidepressiv oder werden zur Behandlung von

Morbus *Parkinson* eingesetzt. Die durch Lebensmittel oder Medikamente zugeführten Amine können sich durch den gehemmten Abbau akkumulieren, was zu ernsten Gesundheitsschäden führen kann. Darum ist für Menschen, die MAO-Hemmer nehmen, in jedem Fall ein gewisses Maß an Vorsicht mit jeglicher Zusatzmedikation und Ernährung geboten. Die Tabelle 2 beschreibt hinsichtlich wichtiger Kenngrößen abschließend die Aminoxidasen, die weiter oben beschrieben wurden.

Literatur

[1] D. E. Edmondson, C. Binda, J. Wang, A. K. Upadhyay, A. Mattevi. *Biochemistry* **2009**, *48*, 4220.

[2] F. Yraola, A. Zorzano, F. Albericio, M. Royo. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 495.

[3] D. E. Clarke, H. H. Miller, P. Shore. *Br. J. Pharmacol.* **1979**, *66*, 435.

[4] K. F. Tipton, J. M. McCrodden, A. S. Kalir, M. B. Youdim. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 1251.

[5] D. E. Moody, W. Ruangyuttikarn, M. Y. Law. *J. Anal. Toxicol.* **1990**, *14*, 311.

[6] M. Valoti, M. Frosini, M. Palmi, F. De Matteis, G. Sgaragli. *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, *50*, 1005.

[7] J. M. Maki. *Histol. Histopathol.* **2009**, *24*, 651.

[8] V. Pandini, F. Ciriello, G. Tedeschi, G. Rossoni, G. Zanetti, A. Aliverti. *Protein Expr. Purif.* **2010**, *72*, 244.

[9] F. Boomsma, K. F. Tipton. *J. Neural. Transm.* **2007**, *114*, 775.

[10] S. C. Hennebry, N. Eikelis, F. Socratous, G. Desir, G. Lambert, M. Schlaich. *Mol. Psychiatry.* **2010**, *15*, 234.

[11] S. Kaitaniemi, H. Elovaara, K. Gron, H. Kidron, J. Liukkonen, T. Salminen, M. Salmi, S. Jalkanen, K. Elima. *Cell Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 2743.

[12] C. Binda, J. Wang, M. Li, F. Hubalek, A. Mattevi, D. E. Edmondson. *Biochemistry* **2008**, *47*, 5616.

[13] M. Gerlach, P. Riederer, M. B. Youdim. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *226*, 97.

[14] S. Henriot, C. Kuhn, R. Kettler, M. Da Prada. *J. Neural Transm. Suppl.* **1994**, *41*, 321.

[15] N. I. Andreeva, S. M. Golovina, M. F. Faermark, G. Shvarts, M. D. Mashkovskii. *Farmakol. Toksikol.* **1991**, *54*, 38.

[16] A. Ozaita, G. Olmos, M. A. Boronat, J. M. Lizcano, M. Unzeta, J. A. Garcia-Sevilla. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *121*, 901.

[17] M. B. Youdim, D. Edmondson, K. F. Tipton. *Nat. Rev. Neurosci.* **2006**, *7*, 295.

[18] M. B. Youdim, M. Weinstock. *Neurotoxicology* **2004**, *25*, 243.

[19] S. E. Walker, K. I. Shulman, S. A. Tailor, D. Gardner. *J. Clin. Psychopharmacol.* **1996**, *16*, 383.

[20] B. Browne, S. Linter. *Br. J. Psychiatry* **1987**, *151*, 210.

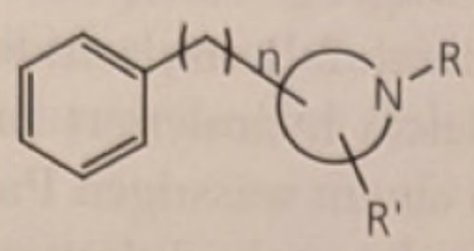
[21] C. Rätsch. *Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen*. 2nd ed.; AT Verlag: Aarau, Switzerland, 1998.

[22] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *TiHKAL - The Continuation*. Transform Press: Berkeley, CA, 1997.

[23] M. Yritia, J. Riba, J. Ortuno, A. Ramirez, A. Castillo, Y. Alfaro, R. de la Torre,

M. J. Barbanoj. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2002**, *779*, 271.
[24] T. Herraiz, D. Gonzalez, C. Ancin-Azpilicueta, V. J. Aran, H. Guillen. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 839.
[25] H. H. Sitte, S. Huck, H. Reither, S. Boehm, E. A. Singer, C. Pifl. *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 1289.
[26] R. B. Rothman, M. H. Baumann, C. M. Dersch, D. V. Romero, K. C. Rice, F. I. Carroll, J. S. Partilla. *Synapse* **2001**, *39*, 32.
[27] C. M. Pare, N. Kline, C. Hallstrom, T. B. Cooper. *Lancet* **1982**, *2*, 183.
[28] P. Dostert, M. G. Castelli, P. Cicioni, M. Strolin Benedetti. *J. Neural Transm. Suppl.* **1994**, *41*, 149.
[29] P. K. Gillman. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 737.
[30] C. Wernicke, Y. Schott, C. Enzensperger, G. Schulze, J. Lehmann, H. Rommelspacher. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 1065.
[31] S. Jalkanen, M. Salmi. *EMBO J.* **2001**, *20*, 3893.

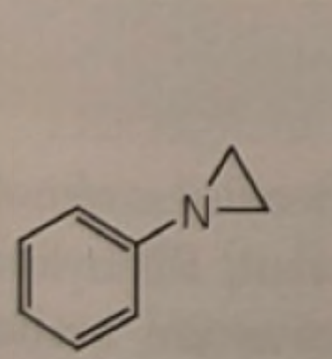
3.12. Phenylalkylazacycloalkane



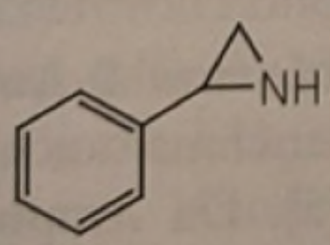
Das Einbinden des basischen Stickstoffs vom Phenethylamin-Pharmakophor in ein Ringgerüst führt zu einer sehr großen Anzahl pharmakologisch wirksamer Verbindungen. Solche Substanzen werden zu den Azacycloalkanen gezählt. Die Klasse zeichnet sich durch strukturelle Vielfalt mit unterschiedlichsten pharmakologischen Wirkungen aus, und einige Derivate haben den Sprung auf den pharmazeutischen Markt geschafft.

3.12.1. Aziridine

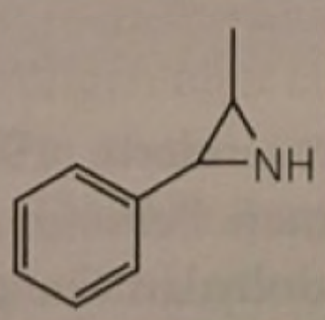
Der kleinste Aza-Cyclus wird vom dreigliedrigen Aziridin dargestellt. Die Synthese von 1-Phenylaziridin (**1**) und der 2-Phenylaziridine **2**-**5** wurde beispielsweise 1962 von *Brois* beschrieben [1]. Das Positionsisomer 2-Phenylaziridin (**2**) kann als Phenethylamin-Analog betrachtet werden, bei dem der Stickstoff mit dem benzylischen Kohlenstoffatom verbunden ist. Es zeigte eine Monoaminoxidase (MAO)-inhibitorische Aktivität [2], was *Wells* et al. 1966 dazu veranlasste, die *N*-substituierten 2-Phenylaziridine **6** (R = Methyl, Ethyl, Isopropyl, 2-Phenethyl) und 1-(2-Phenethyl)aziridin (**7**) ebenfalls auf diese Fähigkeit hin zu prüfen. *In vitro* (Homogenisat aus der Rattenleber) zeigten alle Verbindungen eine Inhibition, allerdings nicht so ausgeprägt wie der MAO-Hemmer Iproniazid. Struktur **3** stellt ein cyclisiertes Amphetamin-Analog dar, bei dem die Amin-Funktion mit der Benzylposition verbunden ist, und Verbindung **5** kann als cyclisiertes Phentermin-Analog betrachtet werden (siehe Kapitel 3.7).



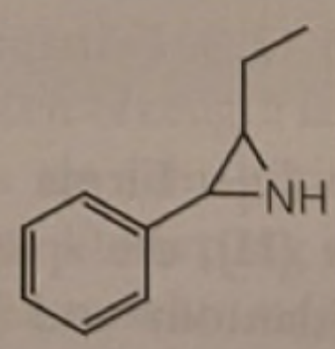
1



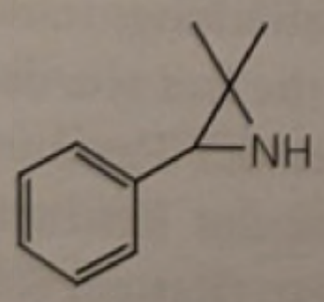
2



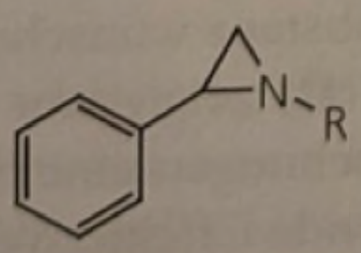
3



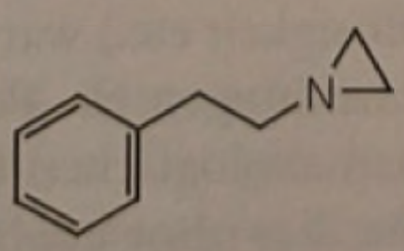
4



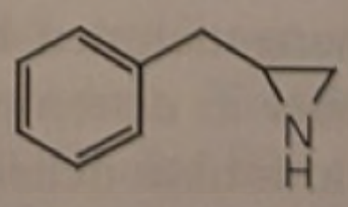
5



6



7

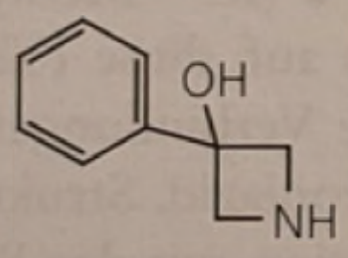


8

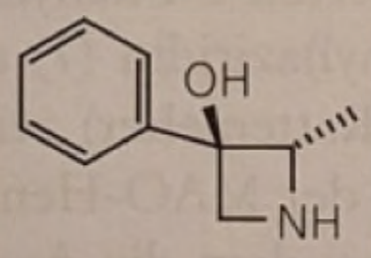
Das 2-Benzylaziridin (**8**) kann als cyclisiertes Amphetamin-Analogon betrachtet werden, bei den der Stickstoff mit der terminalen Methylgruppe verbunden ist. Es zeigte jedoch im Gegensatz zu Amphetamin (siehe Kapitel 2) in Mäusen keine Erhöhung der motorischen Aktivität, nach Verabreichung von 5mg/kg wurde sie sogar leicht gesenkt [3]. Die rektale Temperatur von Kaninchen wurde durch 2-Benzylaziridin (**8**) nicht beeinflusst [3]. Einerseits wurde die Fähigkeit des Moleküls, leicht hydrolysiert zu werden, diskutiert, wobei eine Inkubation (fünf Stunden bei 37°C in einem wässrigen Puffer bei pH 7.3) keine Veränderung der chemischen Struktur bewirkte. Andererseits diskutieren die Autoren den deutlich tieferen pK_a-Wert: Amphetamin hat einen pK_a-Wert von 9.9, und Verbindung **8** wird mit einem pK_a-Wert von 7.2 im physiologischen Medium möglicherweise nicht wie erforderlich vollständig protoniert. Aziridine unterliegen einer enormen Ringspannung und werden daher, analog zu Epoxiden, sehr leicht von Nucleophilen angegriffen. Da sämtliche DNA-Basen nucleophile Eigenschaften haben, werden sie von Aziridinen alkyliert und dadurch chemisch verändert. Aziridine werden als krebserregend eingestuft.

3.12.2. Azetidine

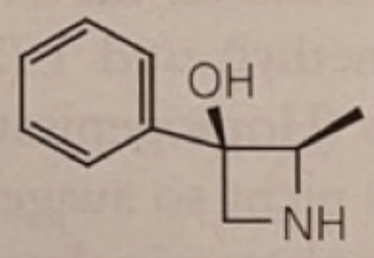
Die Verbindungen **9** und **10a-b** (Racemate; nur ein Isomer gezeichnet) tragen einen viergliedrigen Ring und wurden als Azetidin-Analoga von Ephedrin auf ihre Inhibition der [H^3]-Norepinephrin-Aufnahme untersucht [4]. Die räumliche Anordnung der Methyl-Gruppe relativ zum Phenyl-Ring oder zur Hydroxy-Gruppe war wie auch beim Ephedrin für die Inhibition entscheidend.



9



10a

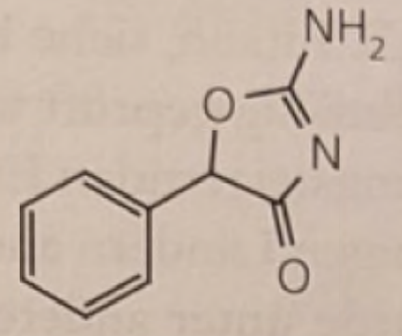


10b

3.12.3. Fünfgliedrige Azacyclen

Die Firma *Boehringer* patentierte 1959 die Substanz 2-Amino-5-phenyloxazolin-4-on (**11**), die später den Namen Pemolin erhielt (manchmal auch Phenoxazol, Phenylisohydantoin und Phenylpseudohydantoin genannt) [5]. Da Amphetamin zwar ein breites Wirkspektrum aufweist (siehe Kapitel 2) und einige Effekte auch wünschenswert waren (z.B. die anorektischen oder die psychostimulierenden Eigenschaften), jedoch die vielen Nebenwirkungen überwogen (z.B. starkes Abhängigkeitspotenzial, Toleranzbildung, starke Blutdruckerhöhung, Schlaflosigkeit etc.) war eine Substanz wünschenswert, die frei von den unangenehmen Begleiterscheinungen ist. Pemolin (**11**) zeigte laut Aussagen der Patentinhaber in ersten psychopharmakologischen Untersuchungen eine Steigerung der Effizienz und funktionellen Kapazität, dies ohne euphorisierende Effekte. Versuchstiere (Ratten, Kaninchen, Katzen und Hunde) zeigten zudem nach der oralen sowie parenteralen Verabreichung einer Dosis von 5mg/kg Pemolin (**11**) eine bemerkenswerte Zunahme an physischer

Aktivität [5]. Die erhöhte Stimulation dauerte in Abhängigkeit der Dosierung zwischen 5 und 24 Stunden. Bei 5mg/kg begann die Stimulierung 45-60 Minuten nach der Applikation und dauerte 4-5 Stunden. Pemolin (**11**) ist in vielen Lösungsmitteln, darunter Wasser, nur schwer löslich und wurde daher als Suspension verabreicht. Bei einmaligen Dosierungen von bis zu 50mg/kg zeigten die Versuchstiere eine sehr stark erhöhte motorische Aktivität, die mehrere Tage anhielt [5] (möglicherweise eine Folge der verzögerten Aufnahme durch die tiefe Löslichkeit von Pemolin).



11

Pemolin

Die energetisierenden Effekte wurden von einigen Versuchspersonen bestätigt: geringe orale Dosierungen von 5-20mg reichten aus, um deutliche Wirkungen zu erzielen [5]. Diese setzten nach rund 30 Minuten ein und hielten für 2–5 Stunden an. Die motorische Stimulation war bei dieser Dosis nicht signifikant. Die Stimulierung der Psyche war ebenfalls nur schwach, aber je ausgeprägter sie war, desto länger dauerte die nachfolgende Erschöpfung. Zudem erwähnten die Erfinder, dass durch Pemolin keine unangenehmen Nebenwirkungen auftraten und dass die Verbindung die Vorteile mit sich bringe, nebst der Steigerung der Energie eine appetitanregende Komponente zu enthalten [5] (das Fehlen einer anorektischen Wirkung wurde ebenfalls von *Poos* et al. aufgezeigt [6]). Zudem wurden weder die Atmung, Herzfunktion noch die Verdauungsorgane beeinflusst. Die *WHO* erwähnte ein langsameres Einsetzen der Wirkungen auf das ZNS als bei Amphetamin und die maximale Wirkung werde nach zwei bis drei Stunden erreicht [7].

Im Gegensatz zu Amphetamin, welches in Katzen bereits bei geringen Dosierungen von 0.05mg/kg einen deutlichen Blutdruckanstieg erzeugte, erhöhte Pemolin (**11**) selbst bei Dosierungen von bis zu 500mg/kg (!) weder den arteriellen noch den venösen Blutdruck (Katzen, Hunde und Kaninchen, Verabreichung in das Duodenum [Zwölffingerdarm]).

Das tägliche Verabreichen von höheren Dosierungen über eine längere Zeit erzeugte laut Autoren keine Gewöhnung oder Abhängigkeit. Die akute Toxizität wurde als sehr gering eingestuft: In Ratten betrug die LD_{50} 500mg/kg. Die Verabreichung dieser Dosierung an andere Versuchstiere (Katzen, Hunde und Kaninchen) erzeugte „nur“ eine sehr starke Erhöhung der Lokomotion die *mehrere* Tage andauerte. Auch das tägliche Verabreichen von 100mg/kg an Ratten über drei Monate erzeugte keine Veränderung des Blutspiegels und anschließendes Untersuchen verschiedener Organe ließen auf keine Veränderungen schließen.

Die *WHO* jedoch relativierte die harmlos dargestellten Fakten und erwähnte als durchaus mögliche Nebenwirkungen Herzklopfen, Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Pupillenerweiterung, erhöhter Blutdruck und Pulsfrequenz sowie Übelkeit [7]. Im Bericht der *WHO* von 1989 ist weiter zu lesen, dass Pemolin (**11**) keine Abhängigkeit in Affen zu erzeugen vermag. Eine Dosis von 75mg Pemolin (**11**) sei betreffend der Effekte auf das

ZNS mit ungefähr 15mg Amphetamin vergleichbar, und die euphorischen Reaktionen seien deutlich weniger ausgeprägt als mit 30mg Amphetamin [7].

Pemolin (**11**; als Pemolin-Magnesiumkomplex auf dem Medikamentenmarkt vorhanden) wird heute z.B. unter Namen wie Tradon®, Hyperilex®, Cylert® oder Stimul® vorwiegend zur Behandlung von Narkolepsie und ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; auch als hyperkinetisches Syndrom bezeichnet) vermarktet. Es gibt seltene Fälle, bei welchen ein lebensbedrohliches Leberversagen aufgetreten ist. Daher sollte laut der Ärzteinformation von der Firma *Lilly* [8] Pemolin (**11**) nur verwendet werden, wenn eine Behandlung mit anderen verwendeten Medikamenten (z.B. Ritalin, siehe Kapitel 3.12.4.1) erfolglos war. Zudem müssen die Leberfunktionswerte regelmäßig geprüft werden.

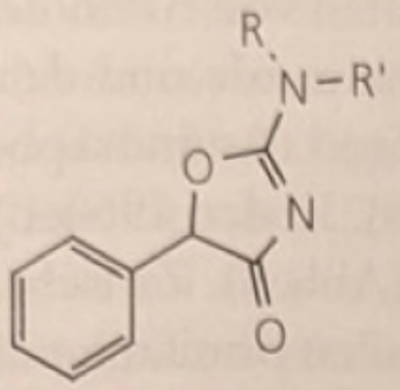
Durch die antreibenden und leistungsteigernden Effekte wurde Pemolin (**11**) auf die Doping-Liste genommen und steht in einigen Ländern auch auf der Liste der Betäubungsmittel. Ein Missbrauch von Pemolin (**11**) wurde unter anderem in Belgien, Deutschland, England, Thailand und Argentinien verzeichnet [7].

Dem Wirkmechanismus von Pemolin (**11**) liegt zumindest *in vitro* die kompetitive Hemmung der Norepinephrin- und Dopamin-Aufnahme zugrunde [9]. Die verwandte Verbindung Fenozolon (**15**) zeigte diese Wirkungsweise ebenfalls, und zudem vermag Fenozolon (**15**) Norepinephrin, Dopamin und Serotonin freizusetzen [10] (siehe folgende Seiten). Die große strukturelle Ähnlichkeit zwischen Pemolin (**11**) und Fenozolon (**15**) lassen ähnliche Effekte der Monoamin-Freisetzung vermuten. Es wäre daher von großem Interesse, ob Pemolin (**11**) als potenzieller Serotonin-Freisetzer allenfalls wie das Anorektikum Aminorex (**17**) zu einer pulmonalen Hypertonie führen kann (Diskussion siehe folgende Seiten).

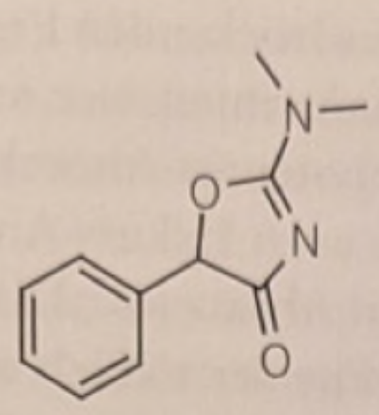
Im Jahre 1962 publizierten *Howell* et al. eine Reihe von *N*,*N*-dialkyl-substituierten strukturellen Analoga (**12**) von Pemolin (**11**) [11]. Das *N*,*N*-Dimethyl-Analog **13** erwies sich als mildes Stimulans und Antidepressivum mit anorektischen Eigenschaften. Später erhielt es den Namen Thozalinon [12]. Verbindung **14** trägt eine zusätzliche Methyl-Gruppe in Benzyl-Position. Es erwies sich eher als zentraldämpfendes Agens [11].

Das *N*-Ethyl-Derivat **15** trägt den Namen Fenozolon (auch Phenozolon genannt) und wirke in klinischen Studien als Psychostimulans [13]. *Baumevieille* et al. berichten über dessen Missbrauchspotenzial [14]. *Ramirez* et al. zeigten 1978, dass Fenozolon (**15**) *in vitro* die Norepinephrin- und Dopamin-Aufnahme kompetitiv zu hemmen vermag [9]. Später zeigte sich, dass es Norepinephrin, Dopamin und Serotonin aus den intrazellulären Speicher freisetzen kann [10]. Somit fungiert es sowohl als Dopamin- als auch als Norepinephrin-Releaser und Reuptake-Inhibitor. Durch funktionelle Nuklear-Magnetresonanz konnte gezeigt werden, dass Fenozolon (**15**) (20mg) in einer Versuchsperson die cerebrale motorische Aktivität zu modulieren vermag [15].

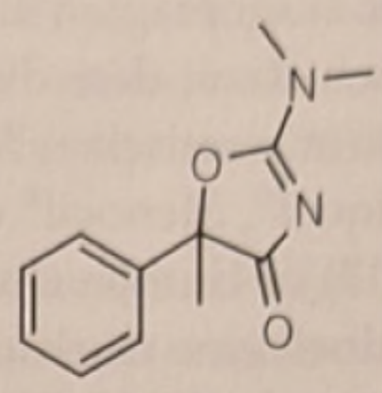
Weitere Substitutionen am exocyclischen Stickstoff sind in Ref. [16] zusammengefasst. Darin ist auch die pharmakologische Untersuchung von Propargylpemolin (**16**) beschrieben. Mit dem Einführen eines Propargyl-Restes sollte überprüft werden, ob dieses Strukturelement, wie bei Selegilin (Kapitel 3.2.1) und Rasagilin (Kapitel 3.13), auch hier zu MAO-Inhibitoren und einer antidepressiven Wirkung führt. Diese Substanz zeigte sich in den Tests zur antidepressiven Wirkung (Maus-Dopa-Response Test) potenter als Pemolin (**11**) und Methylphenidat.



12

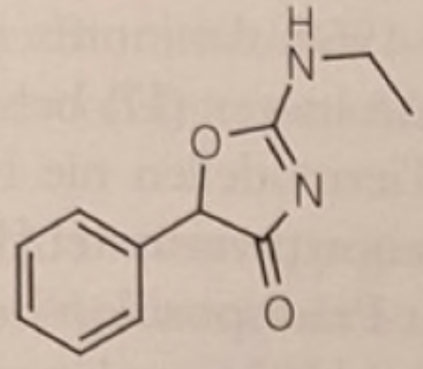


13



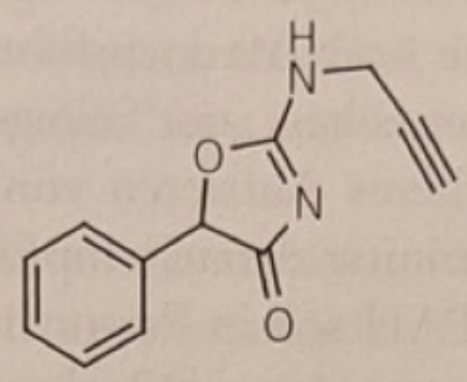
14

Thozalinon



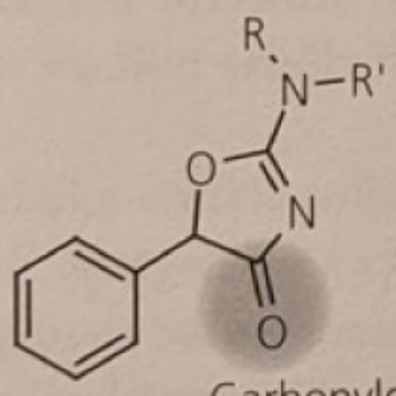
15

Fenozolon

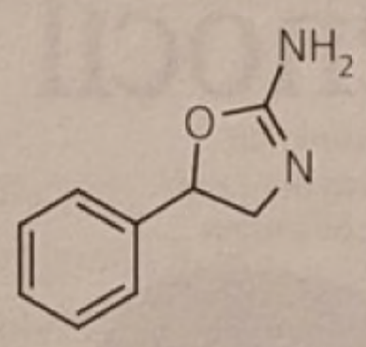


16

Poos et al. publizierten 1961 ihre Untersuchungen zu 2-Amino-5-aryloxazolin-Derivaten [6]. Diese Verbindungen (Strukturen **17-19** und **21**) tragen im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Verbindungen **11-16** am Oxazolin-Ring keine Carbonyl-Funktion. Sie erkannten, dass die Substanz **17** (Aminorex) ein potentes Anorektikum mit ZNS-stimulierenden Eigenschaften ist. Dabei testeten sie auch die Substanzen **11** und **17-21** auf ihre Fähigkeit, die Nahrungsaufnahme von Ratten (p.o.) zu hemmen. Die Verbindungen **19-21** erwiesen sich bei den getesteten Dosierungen als inaktiv. Die ED_{50} (orale Dosis, die in Ratten eine Hemmung der Nahrungsaufnahme um 50% bewirkte) von Verbindung **17** war, mit einem Wert von 5.8mg/kg, vergleichbar mit der von (+)-*S*-Amphetamin (6.8mg/kg).

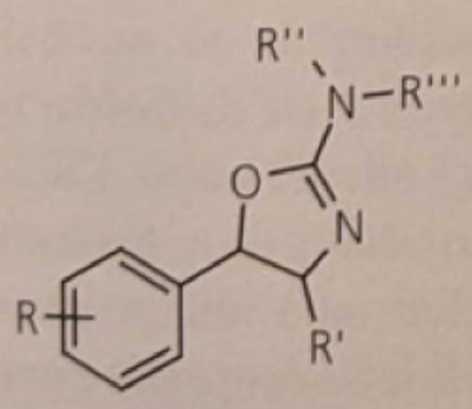


Carbonylgruppe

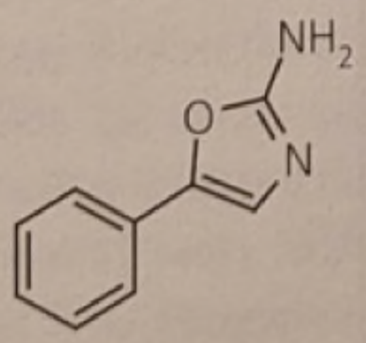


17

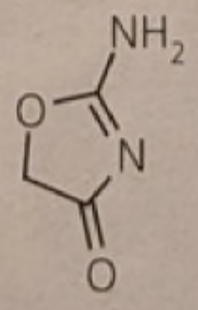
Aminorex



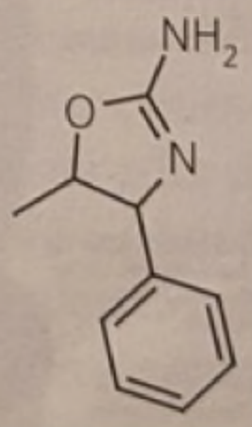
18



19



20



21

Die stark ausgeprägten hungerunterdrückenden Eigenschaften von Aminorex (**17**) führten schließlich dazu, dass diese Substanz intensiver untersucht wurde und dann den Weg auf den pharmazeutischen Markt als potentes Anorektikum fand (Aminoxaphen, Aminozaphen, Apiquel®, Menocil® etc., siehe auch Exkurs Anorektika). In den 1960er Jahren fand Aminorex (**17**) in Europa einen breiten Absatz als „Diätpille" (Abb. 1). Zwischen 1967 und 1969 war jedoch eine markante Zunahme der tödlich verlaufenden primären pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH; Bluthochdruck in der Lunge) in der Schweiz, Deutschland und in Österreich zu erkennen, die eindeutig im Zusammenhang mit der Einnahme des Appetitzüglers Aminorex (**17**) stand [17, 18]. Aufgrund dieser sehr ernstzunehmenden Erkenntnis zog man nur drei Jahre nach Markteinführung (1965-1968) Aminorex (**17**) endgültig vom Markt zurück. Es entwickelten „nur" einige, der mit Aminorex (**17**) behandelten Patienten eine PAH. Da ein sicheres Auftreten von PAH in Tiermodellen nie beobachtet werden konnte, wird ein bestimmter darauf empfindlicher Genotyp vermutet [19]. Das Risiko für das Entwickeln einer PAH soll in Personen mit hoher Prädisposition bei einer einmaligen Einnahme von bestimmten Anorektika bereits 6-fach und bei einer längeren Einnahme 23-fach erhöht sein [19]!

Nachdem die Verknüpfung zwischen Aminorex (**17**) und PAH aufgedeckt wurde, stellte sich die Frage nach dem mechanistischen Zusammenhang. Aminorex (**17**) erhöht die Serotonin-Konzentration im Gehirn (nach der durch Serotonin-Transporter vermittelten Aufnahme von **17** in die serotonerge Zelle und der darauffolgenden Freisetzung von

Abb. 1. Werbebild zum Schlankheitsmittel Menocil® (Aminorex, Mitte 1960er Jahre).

Serotonin aus den Nervenendigungen). Daraus stellte sich die Frage, ob sich dies auch im vegetativen Nervensystem abspielen kann. In der Lunge sind Serotonin-Rezeptorsysteme vorhanden, und die im Lungengewebe vorhandenen Serotonin-Transporter (SERT) sind mit denen des Hirns identisch [20].

Serotonin ist ein aktives Mitogen und regt als solches, vor allem durch den 5-HT_{2B}-Rezeptor vermittelt, die Zellteilung von Myocyten an [21, 22]. Dadurch wuchert das Gewebe um die Herzklappen, was zu einer Verengung führt. Erschwerend kommt noch hinzu, dass Serotonin ein extrem potenter Vasokonstriktor ist. Im Blut findet man Serotonin vor allem in den Blutplättchen. Normale Plasmaspiegel liegen sehr tief (<1nM), da Serotonin durch Transporter von den Bluttplättchen wieder aufgenommen wird [23]. Die Monoaminoxidase trägt durch den Metabolismus von Serotonin ebenfalls zum Erhalten dieser tiefen Konzentrationen bei.

Patienten mit PAH wiesen verglichen mit Kontrollpersonen erhöhte Konzentrationen von im Blutstrom zirkulierendem Serotonin auf (zusammengefasst in [23]). Bereits 1974 zeigten *Seiler*, *Wassermann* und *Wensky*, dass Aminorex (**17**) in isolierten Lungen der Ratte die Aufnahme von Serotonin hemmt [24]. Dies führte zu erhöhten Serotonin-Konzentrationen im Plasma und folglich zu einer pulmonalen Vasokonstriktion. Nun könnten Personen, die bereits erhöhte Serotonin-Konzentrationen im Blut aufweisen oder solche die eine erhöhte pulmonale Sensitivität gegenüber Serotonin zeigen, durch die Einnahme von Aminorex (**17**) eine zusätzliche Belastung erfahren, was schließlich zur PAH führen könnte [23]. Auch *Rubin* et al. weisen darauf hin, dass anorektische Mittel die Entwicklung einer PAH in Patienten mit einer Prädisposition der PAH beschleunigen könnten [25]. Was allerdings dieser Hypothese zunächst widersprach, war die Erkenntnis, dass es auch Serotonin freisetzende Substanzen wie das Anorektikum Fenfluramin gibt, die gemäß Untersuchungen in den 1990er Jahren die Plasmakonzentrationen von Serotonin nicht erhöhen, obwohl Fenfluramin eine PAH auslösen kann (zusammengefasst in [23]).

Es stellte sich dann aber heraus, dass durch die noch bis heute sehr anspruchsvolle Messung von Serotonin im Blutplasma vermutlich Fehler in den früheren Messungen erfolgten [23]. Denn neuere *In-vitro-* und *In-vivo*-Untersuchungen zeigten klar, dass diverse Amphetamin-Analoge (Fenfluramin, MDMA, Methamphetamin, Amphetamin) dosisabhängig die Serotoninkonzentration im Blut erhöhen [23].

Die meisten Anorektika entfalten ihre hungersenkende Wirkung durch eine Erhöhung der 5-HT-, DA- und NE-Spiegel, oder einer Aktivierung des 5-HT_{2C}-Rezeptors (zusammengefasst in [26]). Weiter gibt es Substanzen, die den Cannabinoid-Rezeptor CB_1 antagonisieren [27]. Gegenstand aktueller Untersuchungen sind Opioid-Rezeptoren [22]. Im Exkurs Anorektika werden verschiedene Substanzklassen und Targets besprochen.

Rothman et al. publizierten, dass alle bekannten anorektischen Substanzen, die das (unterschiedlich stark ausgeprägte) Risiko für die Entwicklung einer PAH erhöhen, Substrate des SERT sind (Tabelle 1) [26, 28]. Sie vermuteten, dass einige dieser Substanzen oder deren Metaboliten in die pulmonalen Zellen transportiert werden und so eine PAH auslösen könnten. Substanzen, die eine hohe Affinität zum SERT aufweisen, jedoch als Wiederaufnahme-Hemmer (Reuptake-Inhibitoren; RIs) fungieren und nicht in die Zelle transportiert werden, bewirken folglich keine Freisetzung von Serotonin aus der Zelle, sondern erhöhen die Plasmakonzentration durch Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin. Diese Art von Substanzen scheint nicht mit einer PAH in Verbindung gebracht werden zu können [26, 28].

Womöglich wirken solche Transporterhemmstoffe sogar hemmend auf eine PAH (z.B. der SSRI Fluoxetin). Es wurden bis anhin keine großangelegten Studien unternommen, um dies zu prüfen, jedoch sind sich Experten einig, dass SSRI die PAH günstig beeinflussen [29].

Im Gegensatz zu den SSRIs scheinen einige der serotoninfreisetzenden Substanzen mit einer PAH assoziiert zu sein [26]. Es gibt aber auch einige SERT-Substrate, welche sehr potent Serotonin freisetzen und dennoch (bisher) nicht mit PAH in Verbindung gebracht wurden (z.B. mCPP und MDMA) [26]. Von zentraler Bedeutung scheint die Wirkungsweise der Substanzen zu sein. Welcher Mechanismus letztendlich zu PAH führt, ist bisher nicht bekannt. Die Aktivierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors kann die Plasma 5-HT-Levels erhöhen [141] und dadurch möglicherweise ebenfalls eine PAH bewirken.

Wie wichtig allgemein das Speichern von Substanzen mit hoher Affinität zu Serotonin-Transportern in der Lunge sein könnte, diskutierten *Suhara* et al. [31]. Mittels radiomarkiertem Cyanoimipramin zeigten sie an Probanden, dass nur 90 Sekunden nach der intravenösen Injektion zwischen 68 und 86 Prozent des verabreichten Stoffes in der Lunge aufgenommen werden und rund eine halbe Stunde später nur bis zu zwei Prozent das Gehirn erreichten. Eine Vorbehandlung mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Clomipramin bewirkte eine weitaus weniger hohe Speicherung des radiomarkierten Cyanoimipramins in den Lungen, hingegen war die Konzentration in Gehirn nun mehr als verdoppelt.

Langleben weist darauf hin, bei zukünftigen Anorektika eingängige Vorabklärungen bezüglich PAH zu tätigen, um eine Wiederholung der Problematik zu verhindern [17].

In einer Drug-Discrimination-Studie (Ratten) demonstrierte *Young* die Fähigkeit von Aminorex (**17**), für Amphetamin zu substituieren [32]. Die Stimulus-Effekte waren qualitativ gleich wie von Amphetamin, was mehrmals bestätigt wurde [33, 34]. Dieser Umstand förderte, gemäß Polizei- und Forensik-Berichten, die illegale Verbreitung, dies vor allem in den USA und Deutschland [35].

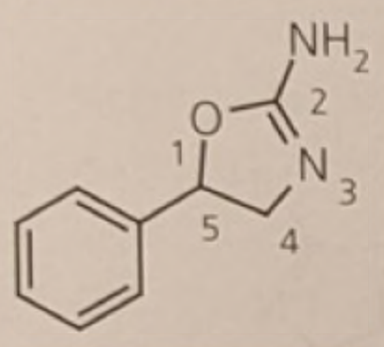
Tabelle 1. Der Zusammenhang zwischen Transporter-Aktivität, Monoamin-Efflux und dem Risiko einer Entwicklung der pulmonalen Hypertonie (PAH) durch Anorektika und andere Substanzen (u.a. aus [28]). Nicht berücksichtigt ist die Interaktion mit der NE-Neurotransmission.

Wirksubstanz	Aktivität am DAT	Aktivität am SERT	Effekt auf DA-Efflux	Effekt auf 5-HT-Efflux	Verbindung zu PAH
(+)-Amphetamin	Substrat	Substrat	Verstärkung	schwach	Nein
Aminorex (**17**)	RI [a]	Substrat	Verstärkung	Verstärkung	Ja
Fenfluramin	inaktiv	Substrat	- [b]	Verstärkung	Ja
Phentermin	Substrat	schwaches Substrat/RI	Verstärkung	schwach	Nein
Chlorphentermin	RI	Substrat	schwach	Verstärkung	möglich
Phenmetrazin (**100**) [c]	Substrat	inaktiv	Verstärkung	schwach	?
Phendimetrazin (**101**) [c]	inaktiv	inaktiv	inaktiv	inaktiv	?
MDMA [d]	Substrat	Substrat	Verstärkung	Verstärkung	? [e]
Fluoxetin	RI	RI	inaktiv	inaktiv	Nein

a) Reuptake Inhibitor; b) Kein Effekt; c) Werte aus [30], Phendimetrazin (**101**) scheint eine Prodrug für Phenmetrazin (**100**) zu sein; d) Werte aus [23]; e) Bei chronischer Zufuhr könnte MDMA eine Mitogenese in pulmonalarteriellen Zellen erzeugen [23].

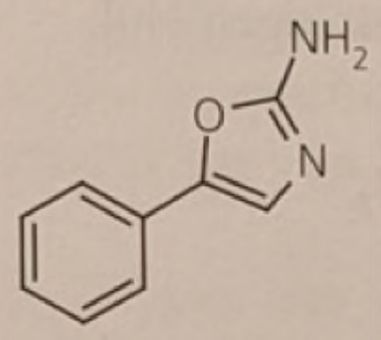
In einem Patent von 1964 sind ebenfalls einige Verbindungen des Aminooxazolin-Typs erwähnt [36]. Die Autoren bestätigen, dass Substanzen, welche den Aryl-Teil nicht wie in Aminorex (**17**) in Position 5 tragen, sondern in Position 4, frei von den ZNS-stimulierenden Wirkungen sind. So erwies sich Verbindung **22** (auch unter dem Namen Rexamino bekannt) als inaktiv. Auch sie erwähnten, dass das aromatische Oxazol **19** frei von solch einer Wirkung sei. In einer Drug-Discrimination-Studie konnte keines der beiden Stereoisomere von Rexamino (**22**) für Amphetamin substituieren (Ratten, 1mg/kg (+)-Amphetamin) [34]. Aus diesen Untersuchungen kann gefolgert werden, dass für die Protein-Ligand-Wechselwirkung der Abstand zwischen Aromat und dem endocyclischen Stickstoffatom in Position 3 einen kritischeren Parameter darstellt als der Abstand zum exocyclischen Stickstoff, der in beiden Fällen (**17** und **22**) der selbe ist.

Das Anbringen eines kleineren Alkyl-Substituenten in der 4-Position von Aminorex (**17**) unter Beibehaltung des Phenylrings wird jedoch gut toleriert, und so erwähnten die Erfinder für Substanzen **23-25** (und weitere Alkylreste) eine mit Aminorex (**17**) vergleichbare Wirkung.

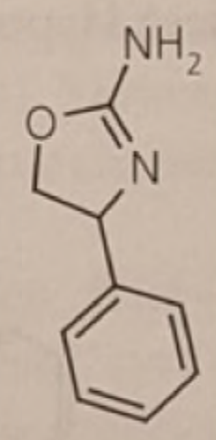


17

Aminorex

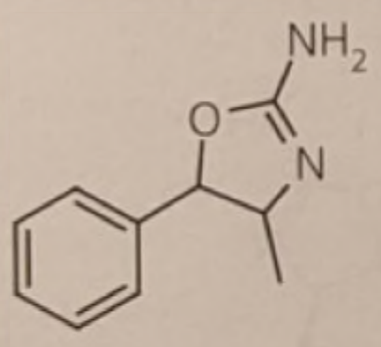


19



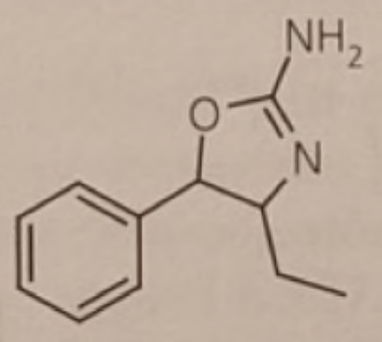
22

Rexamino



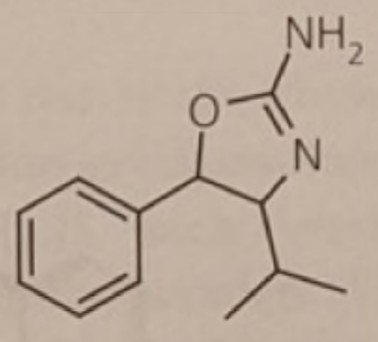
23

4-Methylaminorex



24

4-Ethylaminorex



25

4-Isopropylaminorex

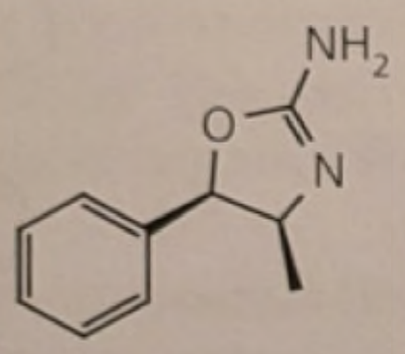
In einem Folgepatent von 1966 erwähnten die Erfinder, dass bereits mit einer geringeren Dosierung von **23** (Methylaminorex, 1mg/kg; i.v.) an einem zuvor anästhesierten Versuchstier eine ZNS-Stimulation erreicht werden kann, was sich durch erhöhte Lokomotion bemerkbar machte [37]. In nicht anästhesierten Tieren äußerten sich die Wirkungen unter anderem durch Unruhe und Drehbewegungen.

In Ratten reduzierte 4-Methylaminorex (**23**, ED_{50}= 8.8mg/kg) die Nahrungsaufnahme mit nur geringfügig schwächerer Potenz als Aminorex (**17**, ED_{50}= 5.8mg/kg) [6].

4-Methylaminorex (**23**) trat bereits Ende der achtziger Jahre des vergangen Jahrhunderts auf dem Schwarzmarkt unter anderem als „U4Euh“ (englisch ausgesprochen: Euphoria) oder 4-MAX auf [33]. Dem folgte in vielen Ländern die Aufnahme von 4-Methylaminorex (**23**) in die Liste der Betäubungsmittel.

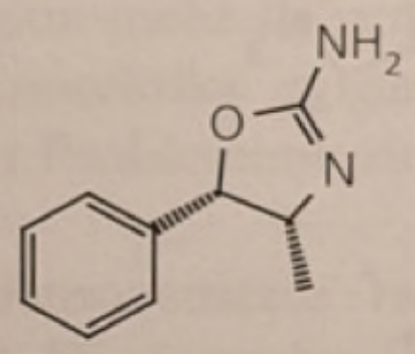
Es existieren vier mögliche Stereoisomere von 4-Methylaminorex (**23a-d**), wobei normalerweise das (±)-*cis*-Derivat **23a** und **23b** im Umlauf ist [38]. *Young* und *Glennon* zeigten, dass das (±)-*cis*-4-Methylaminorex (**23a** und **b**) in Cocain-trainierten Ratten (ED_{50}= 2.60mg/kg) mit einem ED_{50}= 1.11mg/kg zwar potenter als Cocain, jedoch rund sechsmal weniger potent als *rac.* Aminorex (**17**; ED_{50}= 0.22mg/kg) war [33]. *Batsche* et al. zeigten, dass 4-Methylaminorex (**23**) die Lokomotion von Versuchstieren anregt und stereotypes Verhalten erzeugt [39].

Kankaanpää et al. untersuchten die vier Stereoisomere auf ihre akuten neurochemischen Wirkungen und präsentierten, wie sie sich auf Lokomotion und stereotypes Verhalten von Ratten auswirken [38]. Die Autoren schlossen aus ihren Studien, dass die Substanzen vor allem *via* Freisetzung von Dopamin und in geringerem Ausmaß auch Serotonin wirken. Außer **23c** erhöhten alle Isomere die extrazellulären Dopamin- und Serotonin-Konzentrationen (DA: **23d** > **23a** ≈ **23b** > **23c**; 5-HT: **23a** > **23d** ≈ **23b** > **23c**). Aufgrund der Serotonin-freisetzenden Wirkung besteht bei der Einnahme von 4-Methylaminorex (**23**) das Risiko zur Entwicklung einer tödlich verlaufenden pulmonalarteriellen Hypertonie. Erste dokumentierte Fälle scheinen diese Hypothese zu bestätigen [40].



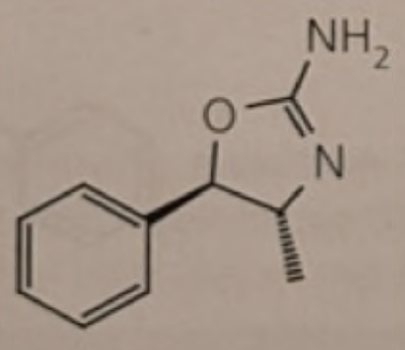
23a

cis-(4*S*,5*R*)-4-Methylaminorex



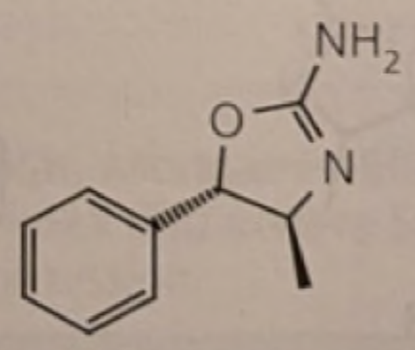
23b

cis-(4*R*,5*S*)-4-Methylaminorex



23c

trans-(4*R*,5*R*)-4-Methylaminorex



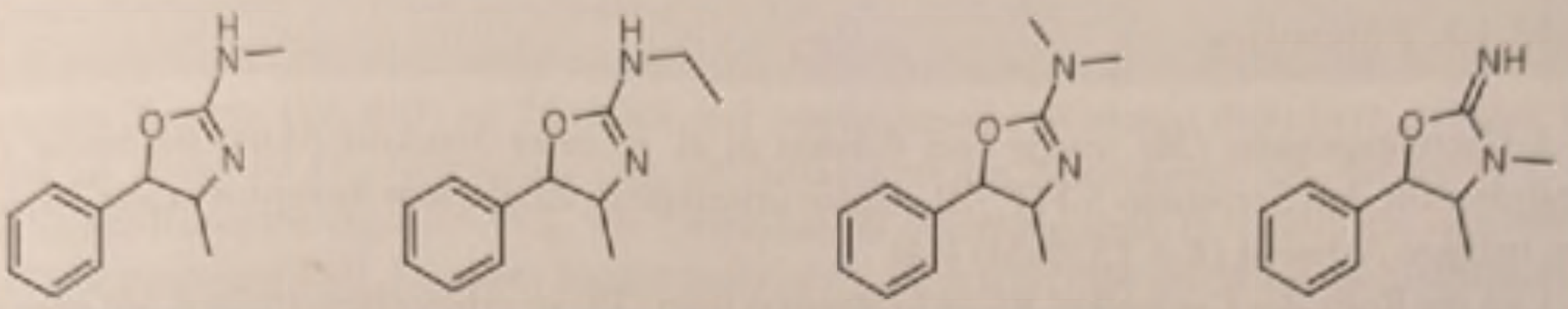
23d

trans-(4*S*,5*S*)-4-Methylaminorex

Naheliegend ist auch die Substitution am exocyclischen Stickstoff, und so wurden von *Poos* et al. auch eine Reihe solcher Substanzen untersucht (Struktur **18**, siehe vorhergehende Seiten) [6]. Die anorektische Wirkung wird mit der Substitution am Stickstoff (Verbindungen **26** und **27**) eingebüßt. Einzig das Dimethyl-Derivat **28** bewahrte seine hungerunterdrückenden Eigenschaften mit einem ED_{50}-Wert von 7mg/kg.

Die Substitution am endocyclischen Stickstoff führte ebenfalls zu aktiven Verbindungen; zumindest das Derivat **29** (3,4-Dimethylaminorex oder *N*-Methyl-4-methylaminorex; 4*S*,5*S*-Isomer) substituierte in einer Diskriminationsstudie mit einem ED_{50} von 2.0µmol/kg komplett für (+)-Amphetamin (ED_{50}= 1.9µmol/kg; Ratten) [34] und war somit ähnlich potent wie Amphetamin selbst. So wie Aminorex aus 2-Amino-1-phenylethanol und 4-Methylaminorex aus Norephedrin in einem einfachen Einschritt-Verfahren hergestellt werden kann,

führt das analoge synthetische Umsetzen von Ephedrin oder Pseudoephedrin zu 3,4-Dimethylaminorex (**29**).



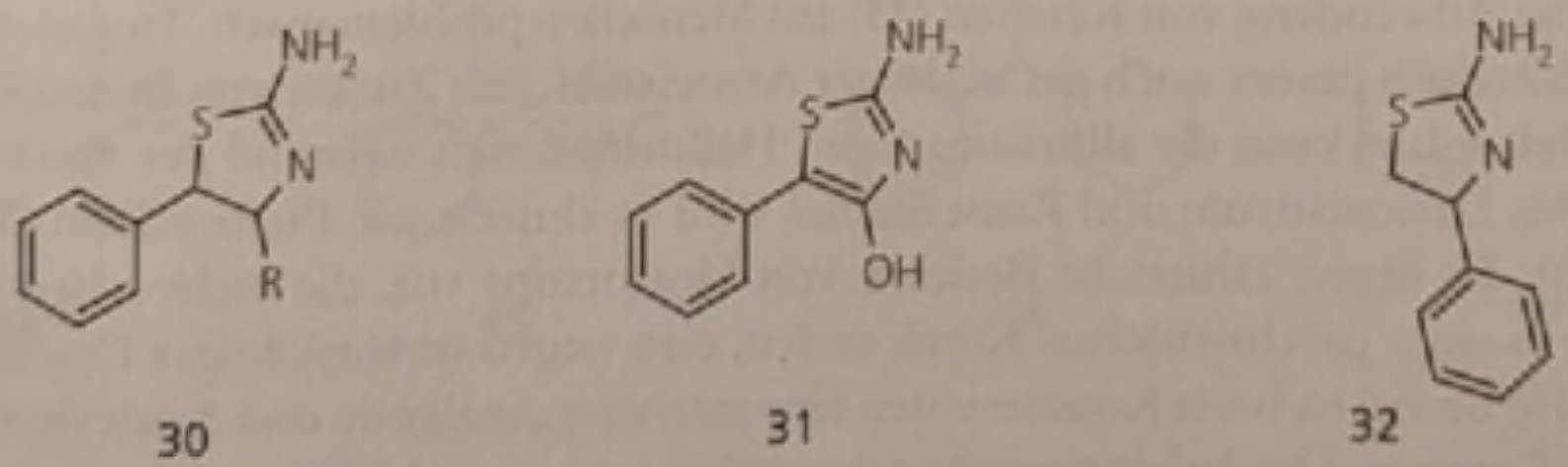
26 **27** **28** **29**

3,4-Dimethylaminorex

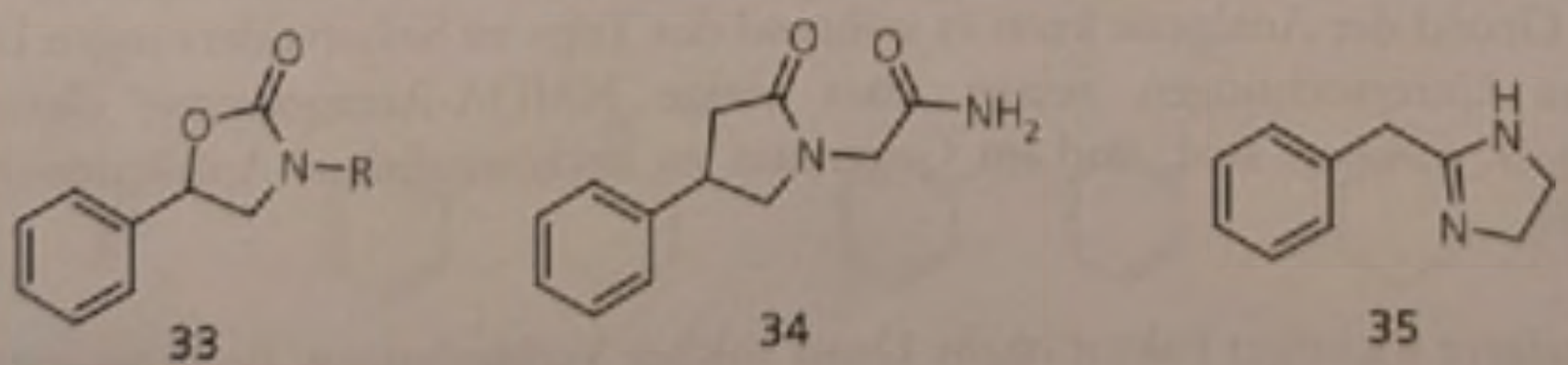
Substanzen, die anstelle des Sauerstoffs ein Schwefel-Atom tragen, wurden nur spärlich untersucht. Moleküle des Typs **30** (R = H, Me, Et usw.) sind nur synthetisch beschrieben. Das Derivat **31** wies schwache hypnotische Eigenschaften auf [41]. Verbindung **32** wurde in einem Patent erwähnt und soll zur Behandlung von Krankheiten aufgrund anomaler NO-Produktion dienen [42].

Eine weitere Modifikation ist der Ersatz des exocyclischen Stickstoffs durch eine Carbonyl-Funktion. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser cyclischen Carbamate zeigten sich, wenn überhaupt, erst in sehr hohen Dosierungen. Als minimale effektive Dosis zum Erzeugen diverser Effekte (z.B. ZNS- oder analgetische Aktivität) wurde für **33** (R= H und Me) 150mg/kg (p.o., Maus) angegeben [43]. Auffällig ist die Ähnlichkeit von **33** mit dem Nootropikum Carphedon (**34**).

Das Imidazolin-Derivat Tolazolin (Priscol®) ist ein heute nur noch selten verwendeter kompetitiver, nichtselektiver α-Rezeptor-Antagonist [136]. Seine gefäßerweiternde Wirkung konnte bei starken peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. auch verursacht durch 5-$HT_{2A/C}$-Agonisten wie DOB, siehe Kapitel 8.5.27.4) ausgenutzt werden [134, 135], und heute findet Tolazolin noch beim Verschluss der Zentralarterie der Netzhaut des Auges Einsatz.



30 **31** **32**



33 **34** **35**

Carphedon Tolazolin

3.12.4. Sechsgliedrige Azacyclen

3.12.4.1. Piperidine

1-Phenylpiperidin (**36**) wurde von *Glennon* et al. in einer Struktur-Aktivitäts-Studie zu Liganden für den Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptor untersucht. Zu diesem Rezeptor zeigte **36** nur eine mäßige Affinität (K_i= 1520nM) [44].

Um die Rolle des Cycloalkyl-Rings in Phencyclidin (**39**) zu erforschen, stellten *McQuinn* et al. eine Reihe von Substanzen des Typs **37** her (n= 0; 2-7) [45]. 1-Benzylpiperidin (**38**; n= 0 in **37**) zeigte *in vitro* (PCP-Bindungsassay, Rattenhirn) und *in vivo* (diskriminativer Stimulus-Test, Ratten) nahezu keine messbare biologische Aktivität.

Phencyclidin (**39**; *Phen*yl*cycl*ohexylpiper*idin,* kurz PCP) wurde in den 1960er Jahren unter dem Namen Sernyl® als nichtnarkotisches Anästhetikum für die Humanmedizin eingeführt. Das Auftreten von Halluzinationen während des Erwachens aus der Anästhesie führten jedoch zu dessen Rückzug vom pharmazeutischen Markt [46]. Die psychotrope Wirkung war es schließlich, die dem Phencyclidin Popularität verlieh. So findet es noch heute unter Namen wie PCP oder „Angel Dust" auf dem illegalen Betäubungsmittelmarkt seinen Absatz. Weitere Derivate, in denen das Piperidin durch andere cyclische sowie alicyclische Amine ersetzt wurde, wie Eticyclidin (**40**) und Rolicyclin (**41**), werden missbraucht. Der bioisostere Austausch des Phenylrings durch einen 2-Thienylrest führt teilweise zu noch potenteren Verbindungen, wie Tenocyclidin (**42**). Tiletamin (**43**), das als ein Thiophen-Analogon des Ketamins (**45**) gesehen werden kann, wird in der Veterinärmedizin zum Betäuben von Großwild verwendet. Diese dissoziativ wirkenden Verbindungen sind *Open-channel*-Blocker des NMDA-Rezeptors (*N*-Methyl-D-Aspartat), der zu den ionotropen Glutamatrezeptoren gehört.

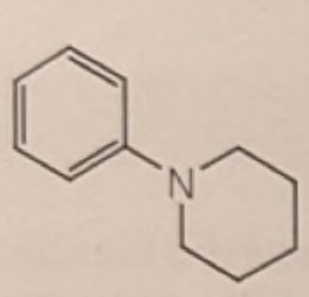
Das ebenfalls populäre Ketamin (**45**) weist eine ähnliche Struktur wie Phencyclidin (**39**) auf. Da eine dissoziative Anästhesie (Trennung von Körper und Geist) oft auch mit einem tiefgreifenden, von Ängsten geprägten psychischen Erlebnis einhergeht, ist die medizinische Anwendung von Ketamin (**45**) am Menschen problematisch. Trotzdem ist es in der Notfallmedizin immer noch ein wichtiger Arzneistoff. Ein Zusatz von Benzodiazepinen wie z.B. Midazolam kann die albtraumartigen Halluzinationen während der Aufwachphase mindern. Als Dissoziativum und Rauschmittel wird es ähnlich wie Phencyclidin (**39**) häufig missbraucht. Es liegen zahlreiche Berichte von Horrortrips vor, die nicht selten mit einer Aufnahme in einer psychiatrischen Klinik enden, dies wegen unvorsichtiger Dosierung. Die beiden Stoffe bewirken beim Konsumenten eine intensive Analgesie und Amnesie, ohne dass dabei Schlaf eintritt. Das Erlebte wurde gelegentlich mit einer Nahtoderfahrung verglichen [47]. Auf Grund der Analgesie kann es während des Trips zu Selbstverletzungen kommen.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass einige NMDA-Antagonisten dieser Klasse antidepressiv wirksam sind, und im Gegensatz zu herkömmlichen Antidepressiva sofort wirken [48].

Ein anderer wichtiger Faktor ist die Dosis solcher Verbindungen. Bei *Erowid* findet man z.B. für Phencyclidin (**39**) unter „light oral PCP dose" einen Bereich von 3–5mg. Dabei werden

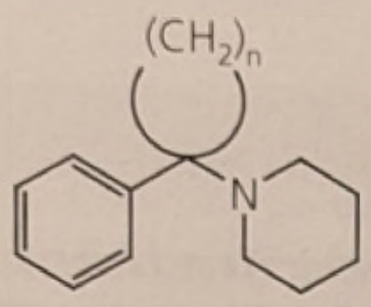
von anderen Usern bereits mit 2 mg 1h nach der Einnahme deutliche Effekte berichtet, die allerdings nicht dissoziativer, sondern eher antidepressiver und stimmungsaufhellender Natur sind. Der „therapeutische Dosisbereich" ist sehr schmal, und in den meisten Erfahrungsberichten wird eine dissoziative Wirkung beschrieben [49].

Phencyclidin (**39**) wirkt nicht selektiv als NMDA-Antagonist, sondern hat Affinität zu weiteren Targets, die auch im Hinblick auf antidepressive Wirkung diskutiert werden: Es wirkt als Histamin H_3-Antagonist [50], als Antagonist am Neurokinin NK_1-Rezeptor [51], als Sigma-Rezeptor-Agonist [52], als Dopamin D_2-Partialagonist [53] und als Serotonin 5-HT_3-Antagonist [54]. Darüber hinaus hemmt Phencyclidin (**39**) die Wiederaufnahme von Dopamin und Norpinephrin [55].

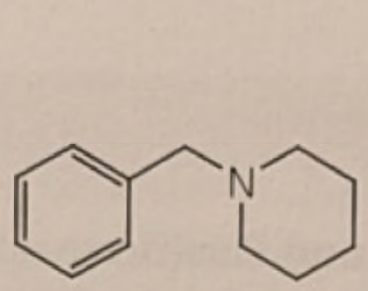


36

1-Phenylpiperidin

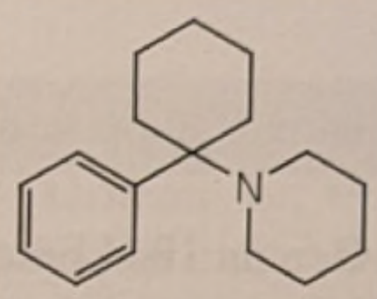


37



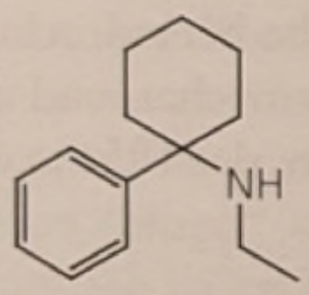
38

1-Benzylpiperidin



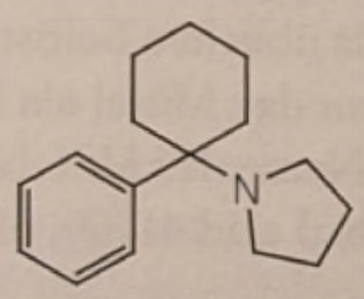
39

Phencyclidin (PCP)



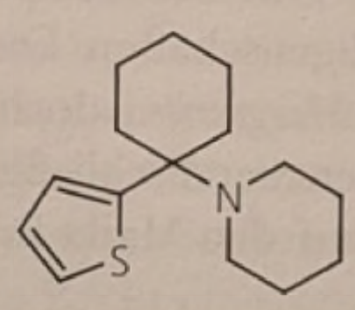
40

Eticyclin



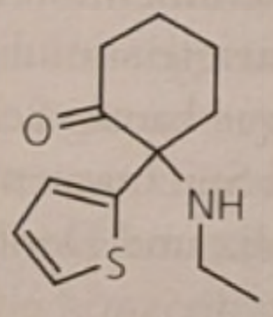
41

Rolicyclidin



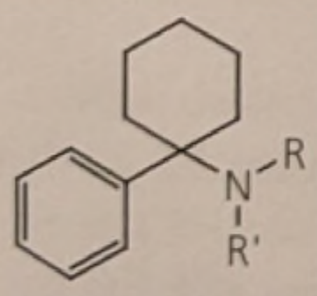
42

Tenocyclidin

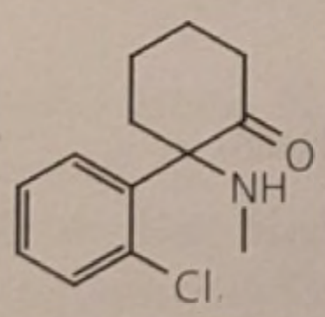


43

Tiletamin

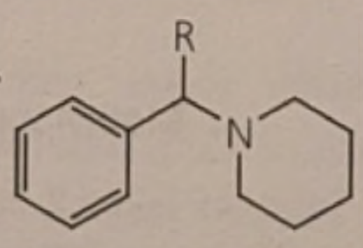


44

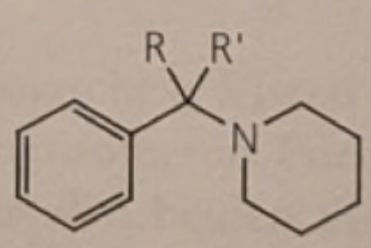


45

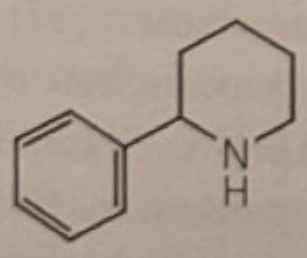
Ketamin



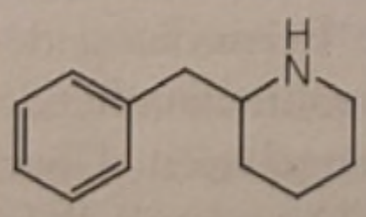
46



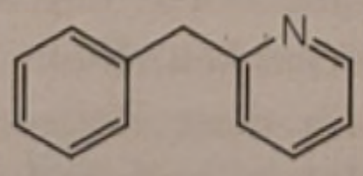
47



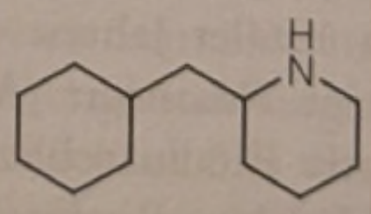
48



49



50



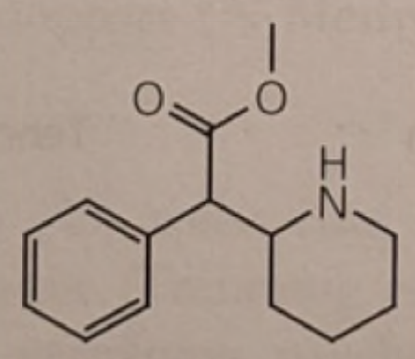
51

Die allgemeinen Strukturformeln **46** und **47** (inklusive Substitutionen am Aromaten) erlauben eine Vielzahl von neuen, bisher nicht bekannten Verbindungen, welche interessante pharmakologische Wirkprofile tragen könnten. Vielleicht könnte ein schnell wirksames Antidepressivum hervorgehen, das in höherer Dosierung nicht disoziativ wirkt und eine größere therapeutische Breite besitzt.

2-Phenylpiperidin (**48**) wurde als synthetisches Intermediat beschrieben [56]. Die Verbindungen **49-51** wurden unter einer Vielzahl an Substanzen für das Finden eines antagonisierenden Mittels von Methamphetamin untersucht und hergestellt [57]. In einer Lokomotionsstudie (Mäuse, i.p) zeigten *Van der Schoot* et al., dass Verbindung **49** die motorische Aktivität relativ zu Amphetamin nur geringfügig erhöht [58].

Ritalin: Philipp und Marguerite

Bereits 1844 beschrieb und illustrierte der deutsche Arzt *Heinrich Hoffmann* die Geschichte eines hyperaktiven Kindes. Die daraus entstandene Figur des „Zappelphilipp" im Buch „Der Struwwelpeter" (Abb. 2) ist noch heute im deutschen Sprachraum als Synonym für das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) geläufig. Hundert Jahre später, 1944 synthetisierte der Chemiker *Leandro Panizzon* zum erstenmal Methylphenidat (**52**), das er zusammen mit *Hartmann* 1950 bei *Ciba* patentierte [59]. Die erste pharmakologische Prüfung zeigte stimulierende Eigenschaften. Die damals üblichen Selbstversuche beeindruckten *Panizzon* kaum. Seine Frau *Marguerite* jedoch schätzte das Mittel als Muntermacher, und aus ihrem Spitznamen – *Rita* – entstand schließlich der Name des Mittels, Ritalin, das 1954 in der Schweiz und Deutschland auf den Markt kam (Abb. 3 und 4) [60, 61].



52

Methylphenidat (Ritalin)

Methylphenidat (**52**; zur Stereochemie siehe die Strukturen **52a-d**) wurde zunächst zur Behandlung von chronischer Müdigkeit, Depressionen, Psychosen und Narkolepsie verschrieben (Abb. 3 und 4). Im Jahre 1960 erfolgte eine weitere Vermarktung unter dem Namen Ritonic, ein Gemisch aus Methylphenidat, Hormonen und Vitaminen. Ritonic sollte ein Mittel zur Gemütsverstärkung sein und die Vitalität aufrechterhalten [62]. In den 1960er Jahren wurde die Forschung auf die Behandlung des hyperkinetischen Syndroms fokussiert (**A**ufmerksamkeits-**D**efizit-**H**yperaktivitäts-**S**yndrom; ADHS), daraufhin wurde Ritalin schließlich für diese Behandlung zugelassen. Über 5000 wissenschaftliche Artikel zu „Ritalin/Methylphenidat" sind in der Datenbank Pubmed seit den Anfängen aufgeführt. Während die Einen wegen der rasanten Zunahme der Ritalinverschreibungen beunruhigt sind, erklären Andere, dass nur ein kleiner Teil der unter ADHS leidenden

Abb. 2. Der Zappelphilipp, Zeichnung aus dem Jahr 1844 von *Heinrich Hoffmann*. Heute symbolträchtig für Kinder mit Hyperaktivität.

Kinder behandelt werde. Obwohl es eines der bestuntersuchten Medikamente ist, findet in der Öffentlichkeit eine kontroverse Debatte statt. Die betroffenen Kinder mit ADHS, deren Eltern und Ärzte sowie Psychologen und Vertreter der Pharmaindustrie haben unterschiedliche Blickwinkel. Darin sind die Grundlagen der immer noch andauernden Diskussionen von Befürwortern und Gegnern zu finden.

Die Diagnose ADHS ist nur mit einigem Aufwand seriös abzuklären. In einer Dissertation zum Thema schreibt *Schmutz*: „ADHS war und ist eine Zusammenfassung von verschiedensten Symptomen und Symptomkomplexen unterschiedlicher Ätiologie unter einem Krankheitsnamen, die zu Konformitätsschwierigkeiten im gesellschaftlichen und häuslichen Leben führen“ [63]. Methylphenidat besitzt eindeutig das Potential, die Symptome der Erkrankung zu verbessern, und wird daher auch zu Recht eingesetzt [63]. Die konzentrationssteigernden Effekte jedoch treten auch bei „normalen“ Kindern oder Erwachsenen auf, was die Frage nach dem Missbrauchspotenzial eröffnet. Vielerorts wurde deshalb Ritalin in das Betäubungsmittelgesetz aufgenommen, und der Einsatz unterliegt einer besonderen Verschreibungspflicht. In populärwissenschaftlichen Zeitschriften werden diese Fragen mehr oder weniger fundiert, aber medienwirksam behandelt (siehe Abb. 3).

Nebst diesen weltanschaulichen Kontroversen wurde pharmakologisches Wissen geschaffen. Chemisch betrachtet kann Methylphenidat (**52**) in vier stereoisomeren Formen existieren (Strukturen **52a-d**). Das Medikament Ritalin besteht nur aus den beiden threo-Isomeren **52a** und **52b** (racemisches Gemisch). Pharmakologisch entscheidend für Ritalin scheint hauptsächlich das *d*-threo Stereoisomer zu sein [65]. Die erythro-Isomere **52c** und **52d** erwiesen sich als nur schwach aktiv und waren hauptsächlich für die toxische, hypertensive Wirkung verantwortlich [66].

Die stimulatorischen Eigenschaften konnten sowohl in tierexperimentellen als auch in Humanstudien belegt werden. *Van der Schoot* et al. wiesen dem Methylphenidat (**52**) eine relative Potenz zu Amphetamin von 19% betreffend der lokomotorischen Stimulierung zu (Mäuse; i.p.) [58]. Diese scheint allerdings stark von den Versuchsbedingungen abhängig zu sein (zusammengefasst in [67]). Für die gesteigerte Lokomotion ist hauptsächlich **52a** verantwortlich, **52b** erwies sich diesbezüglich als viel schwächer [65, 68]. In Studien mit Menschen (p.o.) konnte gezeigt werden, dass die diskriminativen Stimuluseffekte von Methylphenidat (**52**) und Amphetamin ähnlich sind [69].

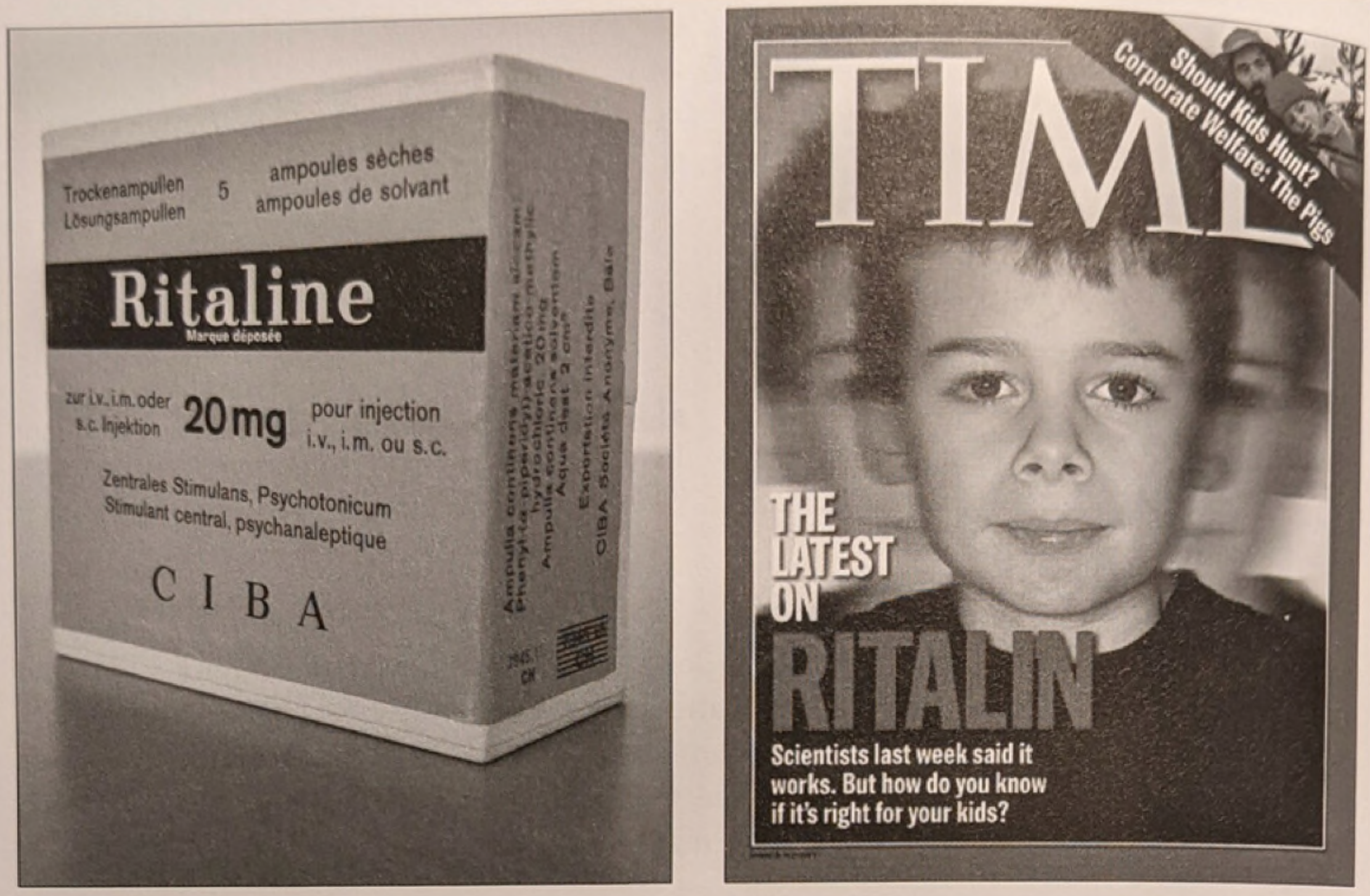
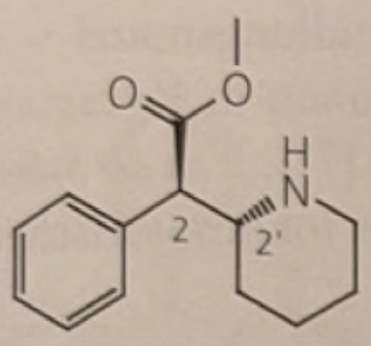


Abb. 3. Eine der frühen Originalverpackungen von Ritalin [61] (l). Cover des TIME-Magazins aus dem Jahr 1998 mit einer Titelgeschichte zu Ritalin [64] (r).

Abb. 4. Frühe Werbeanzeige für Ritalin zur Behandlung von Depression, Ermüdung und Lethargie (aus dem Jahr 1957).

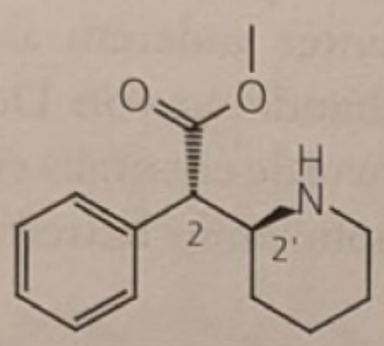
Auf neuronaler Ebene bindet Methylphenidat (**52**) stereoselektiv und enantioselektiv an den Dopamin (DA)- und Norepinephrin (NE)-Transporter (eudysmisches Verhältnis **52b**/**52a** = 8.58 resp. 6.84) [68] und hemmt dabei die DA-Wiederaufnahme *in vitro* sowie *in vivo* vergleichbar wie Cocain [70].

Eine potenziell wichtige Rolle scheint NE bei der Wirkung von Methylphenidat (**52**) zu tragen; die extrazellulären NE-Konzentrationen werden durch **52** ebenfalls erhöht [67]. Die extrazellulären Serotonin (5-HT)-Konzentrationen konnten im Versuchstier selbst bei sehr hohen Dosierungen (30mg/kg) Methylphenidat (**52**) nicht beeinflusst werden [67], was mit einer geringen Affinität am 5-HT-Transporter einhergeht [71, 72].



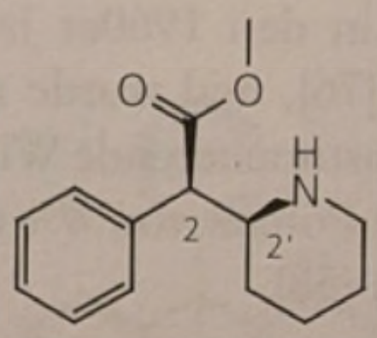
52a

2*R*,2'*R* (*d*-threo)



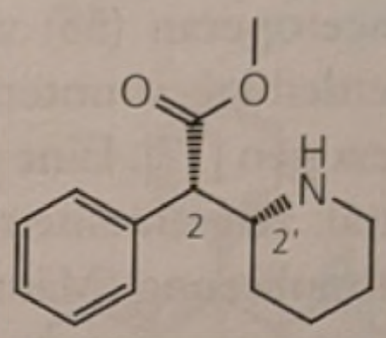
52b

2*S*,2'*S* (*l*-threo)



52c

2*R*,2'*S* (*d*-erythro)

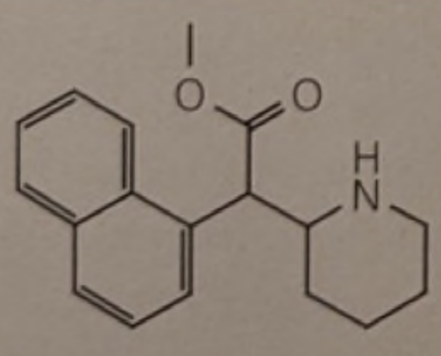


52d

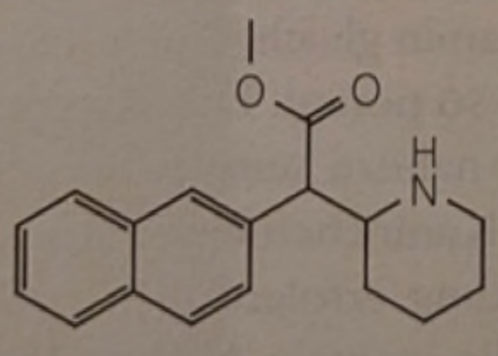
2*S*,2'*R* (*l*-erythro)

Methylphenidat-analoge Strukturen wurden auf ihre DA-Transporter (DAT) Affinitäten geprüft. Die Naphthylderivate (**53** und **54**), vor allem das 2-Naphthyl-methylphenidat (**54**) hatten verglichen mit Methylphenidat (**52**) eine höhere Affinität zum DAT [73]. Neuere Untersuchungen aus dem Jahre 2004 bestätigten diesen Trend [74]. Das 3,4-Dichlorderivat (**55**) zeigt im Vergleich Methylphenidat (**52**) eine um den Faktor fünfzig bessere DA-Bindungsaffinität.

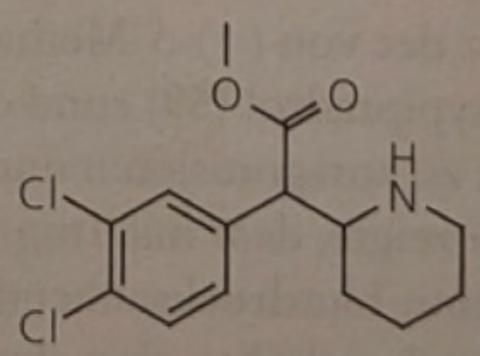
In einem interessanten Artikel zeigten *Meltzer* et al., dass der bisher als notwendig geglaubte Ankerpunkt zur Interaktion mit Monoamintransportern, der basische Stickstoff, nicht ein absolutes Erfordernis ist [72] (bereits *Madras* et al. zeigten, dass das Vorhandensein eines Stickstoff-Atoms nicht essenziell für das Blockieren der Monoamintransporter ist [75]). So legten sie unter anderem dar, dass das Ersetzen des Stickstoffs



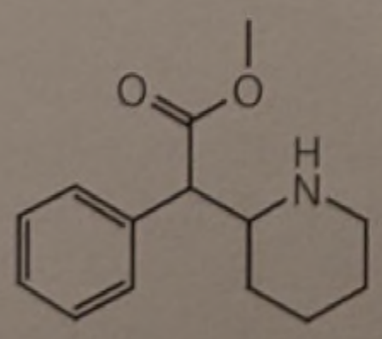
53



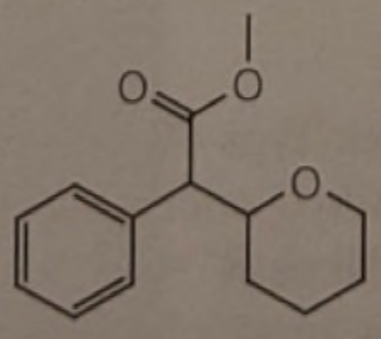
54



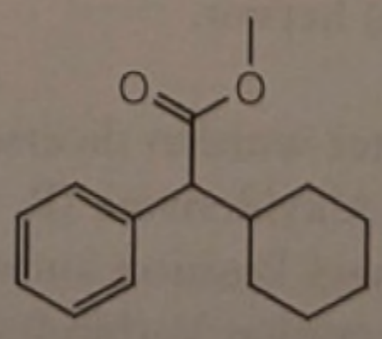
55



52 (Methylphenidat)



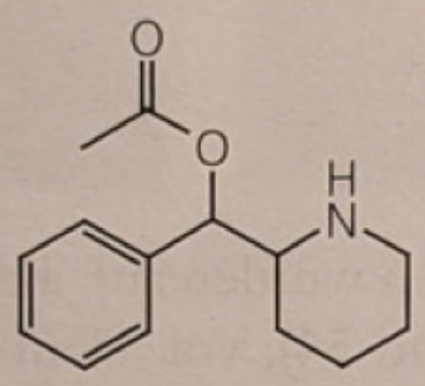
56



57

in Methylphenidat (**52**) mit einem Sauerstoff (Struktur **56**) oder sogar mit einem Kohlenstoff-Atom (Struktur **57**) zu Verbindungen führt, die immer noch an den Dopamin-Transporter (DAT) binden. Die 3,4-Dichlor-Substitution am Aromaten führt innerhalb dieser stickstoff-freien Substanzen genauso wie bei den stickstoffhaltigen Analogen zu einer Affinitätssteigerung zum DAT und somit zu potenten und selektiven DAT-Inhibitoren.

Facetoperan (**58**; auch Lidepran genannt) trägt eine Inversion des Esters von Methylphenidat (**52**). Eine Ester-Inversion ist eine häufig angewendete Strategie in der Medizinalchemie. Dadurch ist es möglich, Verbindungen mit ähnlichem Wirkprofil zu erhalten, und gleichzeitig den einen oder anderen pharmakodynamischen Parameter zu verändern. Facetoperan (**58**) wurde in den 1960er Jahren unter anderem als Behandlungsmittel von Fettleibigkeit untersucht [76], und wurde zur Behandlung von Depressionen in Erwägung gezogen [77]. Eine psychostimulierende Wirkung wurde ebenfalls erwähnt [77]. *Van der Schoot* et al. zeigten eine relative Potenz von 8% zu Amphetamin betreffend der lokomotorischen Stimulierung (Mäuse; i.p.) [58].



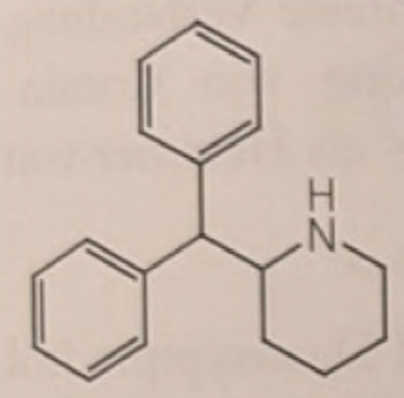
58

Facetoperan

Desoxypipradrol resp. 2-(Diphenylmethyl)piperidin (**59**; 2-DPMP) trägt einen zweiten Phenylring. Es wurde 1954 von der Firma *Ciba* publiziert [78] und patentiert [79]. In aufbereiteten synaptischen Vesikel des Rattenhirns vermochten beide Stereoisomere von Desoxypipradrol (**59**) die Aufnahme von tritiiertem Dopamin und Norepinephrin in etwa equipotent zu hemmen [80]. In nicht-narkotisierten Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden erzeugte es bereits bei 1mg/kg eine starke Zunahme der Lokomotion. In Mäusen wurde die Potenz der von (+)-*S*-Methamphetamin gleichgesetzt und im Vergleich zu Amphetamin war Desoxypipradrol (**59**) rund dreimal so potent. Desoxypipradrol (**59**) vermochte diverse Narkotika zu antagonisieren und zeigte nahezu keine peripheren sympathomimetischen Effekte. *Bellucci* zeigte, dass mit 1mg/kg im Kaninchen eine leichte Hypertension, und mit 3-6mg/kg eher eine blutdrucksenkende Wirkung erfolgte [81]. In Patienten senkte **59** ebenfalls den Blutdruck, erhöhte aber deutlich die mentale Aufmerksamkeit [82]. Dosierungen von 3mg (pro Patient) riefen in manchen Patienten Kopfschmerzen, Übelkeit oder Palpitation (Herzklopfen) hervor.

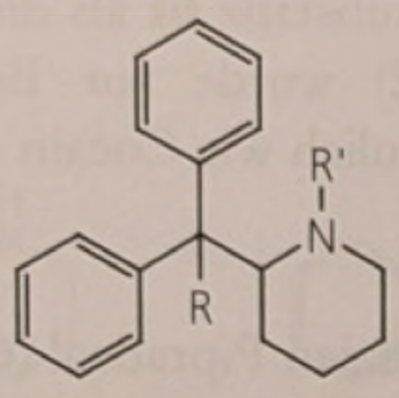
Später wurden diverse Derivate des Typs **60** hergestellt und patentiert. So z.B. erwiesen sich *N*-Alkylderivate (R = H; R' = Alkyl) oder solche, die einen weiteren Substituenten in der Benzyl-Position aufweisen (R = Alkyl; R' = H oder Alkyl), als besonders aktiv [83, 84]. Weiter wurden Verbindungen erwähnt, in welchen ein oder sogar beide Phenyl-Ringe durch eine 2-Thienyl-Gruppe ersetzt wurden [85].

Pipradrol (**61**) trägt in der benzylischen Position zusätzlich eine Hydroxygruppe. Es wurde 1956 von der Firma *Merrell* unter dem Namen Meratran® (1mg) auf dem Markt eingeführt und sollte zur Behandlung von Depression und Antriebslosigkeit dienen (Abb. 5). In den 1970er Jahren wurde Pipradrol (**61**) als Vitaminpräparat (Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin, Niacinamid, Cholin, Inositol) unter dem Namen Alertonic Elixir® vermarktet und sollte ebenfalls zur weitgehenden Aufhebung der psychischen Antriebslosigkeit verwendet werden. Allerdings zeigten klinische Studien mit erwachsenen Probanden, dass Alertonic Elixir® in den, vom Hersteller empfohlenen Dosierungen keine signifikanten Wirkungen auf das Gemüt, die Erinnerungsfunktion oder den Appetit hatte [86]. In höheren Dosierungen allerdings wurden gelegentlich Überstimulationen berichtet.

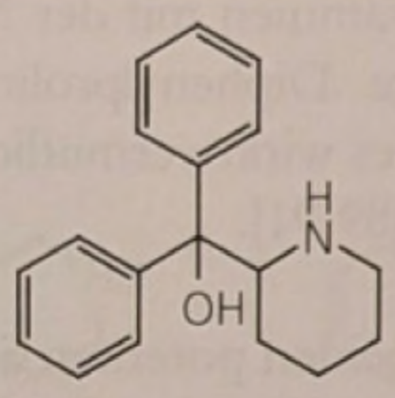


59

Desoxypipradrol

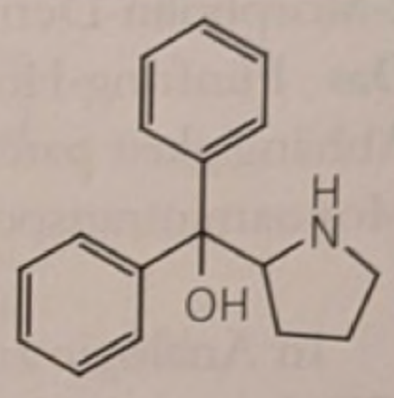


60



61

Pipradrol



62

Diphenylprolinol

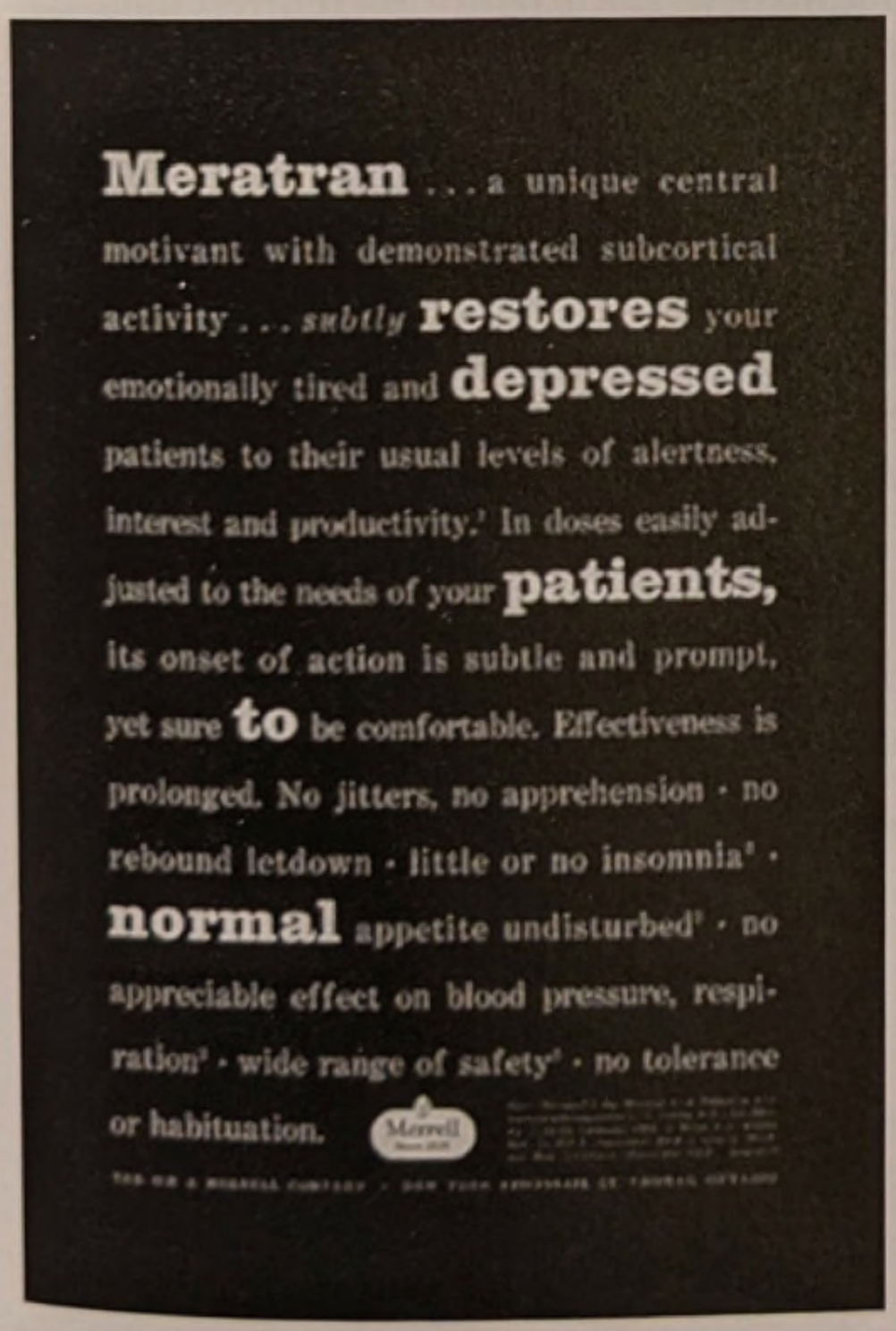


Abb. 5. Pipradrol (**61**) wurde unter dem Namen Meratran als Antidepressivum vermarktet (*Merrell*, 1955).

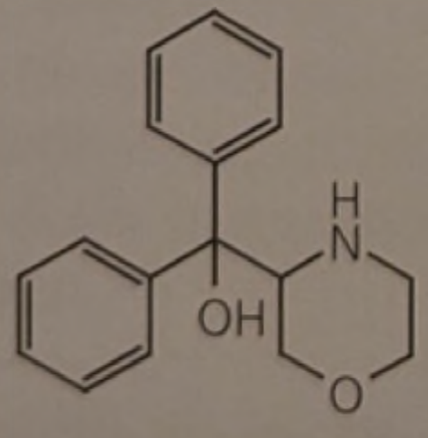
Dass Pipradrol (**61**) auch die motorische Aktivität zu steigern vermag, zeigte beispielsweise *Van der Schoot*: Es vermochte die Lokomotion in Mäusen (i.p.) relativ zu Amphetamin um den Faktor 0.25 anzuregen [58].

Das *R*-Stereoisomer von Pipradrol (**61**) erwies sich bezüglich einer Erhöhung der motorischen Aktivität (Maus, p.o.) als nahezu gleich potent wie das Racemat (Stimulationen wurden beim Racemat ab Dosierungen von 3mg/kg beobachtet) [87]. Mit *S*-Pipradrol konnte keine ZNS-Stimulation beobachtet werden. Pipradrol (**61**) scheint *in vitro* eher die Dopamin-Wiederaufnahme zu hemmen als Dopamin freizusetzen [88].

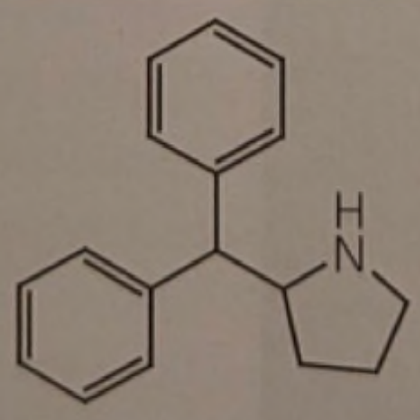
Der Piperidin-Ring in Pipradrol (**61**) wurde durch Ringe wie Pyrrolidin (**62**), Morpholin (**63**) und andere ersetzt (jeweils in Position 2 angebracht) [89]. Darunter erwies sich das 2-Morpholin-Derivat zusammen mit der Muttersubstanz **61** als die potenteste Verbindung. Das Fünfring-Homologe Diphenylprolinol (**62**) wurde zur Behandlung von Cocain-Abhängigkeit patentiert; es wirkt vermutlich – ähnlich wie Cocain selbst – als Hemmer von Monoamintransportern [89-91].

In Analogie zu den beiden potenten Stimulanzien Pipradrol (**61**) und Desoxypipradrol (**59**), kann angenommen werden, dass das Desoxy-Derivat **64** und Diphenylprolinol (D2PM, **62**) ebenfalls als Stimulans wirken. Es kursieren diverse Erfahrungsberichte im Internet und zudem wurden die Substanzen übers Internet als neue Stimulanzien vertrieben [130-131]. Wissenschaftlich ist die Verbindung **64** bisher nur wenig untersucht. Diphenylprolinol (**62**) wird in enantiomerenreiner Form als Hilfsmittel in der enantioselektiven Synthese (Reduktion von Ketonen zu Alkoholen) verwendet; man nennt solche Verbindungen CBS (*Corey-Bakshi-Shibata*) Katalysatoren [92]. 2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin (Desoxy-D2PM oder auch 2-Benzhydrylpyrrolidin, **64**) wird industriell zur Enantiomerentrennung von Racematen verwendet.

Das Verschieben der Hydroxygruppe von Pipradrol (**61**) in die 3-Position des Piperidin-Rings führt ebenfalls zu potenten ZNS-aktiven Substanzen [93, 132]. So vermochte **65** in Mäusen (i.p.) bereits bei 0.3mg/kg eine Steigerung der motorischen Aktivität zu erzeugen, während von dem durchaus potenten Amphetamin dazu vergleichsweise 1mg/kg benötigt wurde. Der *O*-Acetylester von **65** erwies sich diesbezüglich als gleich potent wie die Mutterverbindung **65**, und das *N*-Methylderivat (SCH-5472) zeigte die gleiche Potenz wie Amphetamin.

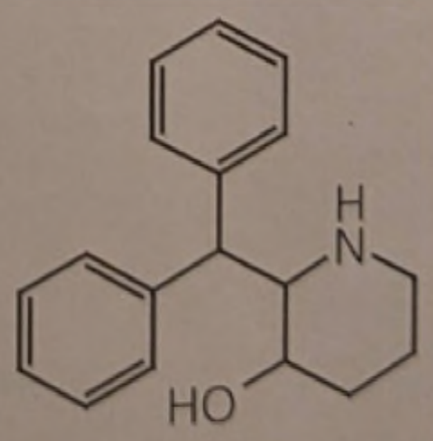


63



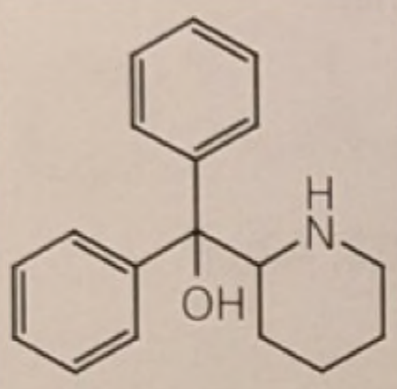
64

2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin



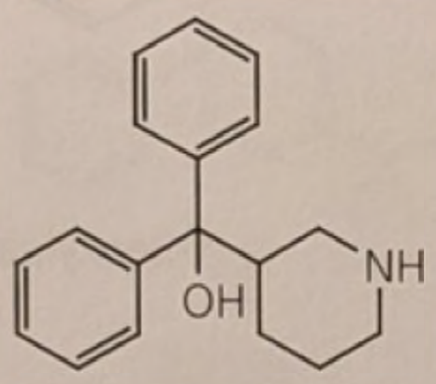
65

Von Pipradrol (**61**; präziser: α-Pipradrol) existieren noch weitere Regioisomere, die allerdings pharmakologisch andere Wirkspektren aufweisen: β- oder 3-Pipradrol (**66**) scheint ähnliche Effekte zu haben, wie Pipradrol (**61**) und wurde von *Hoffmann La Roche* im Jahre 1957 als Stimulans, das keine cholinergen Nebenwirkungen hat patentiert [94]. Das γ- oder 4-Pipradrol (**67**) trägt auch den Namen Frenquel oder Azacyclonol und wirkt als Dopamin-Antagonist antipsychotisch [95]. Seinen *N*-Phosphorsäure-Derivaten wurde zugeschrieben, dass sie die Cocain- oder Pipradrol-induzierte Lokomotion verringern und den Phenobarbital-induzierten Schlaf verlängern [96]. Ein sehenwerter freigegebener CIA-Film (1955) aus dem Videoarchiv der *National Archives* dokumentiert detailliert die antagonisierende Wirkung von Frenquel auf LSD im Menschen [133].



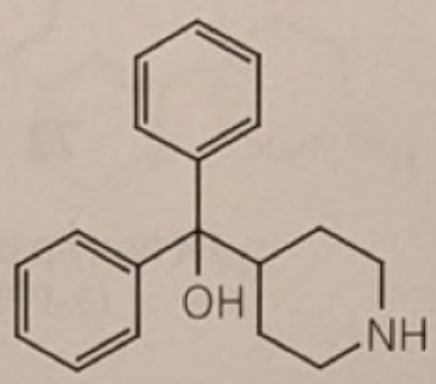
Pipradrol

61



β-Pipradrol

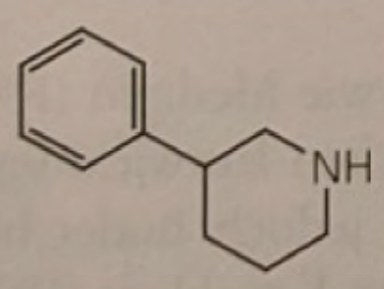
66



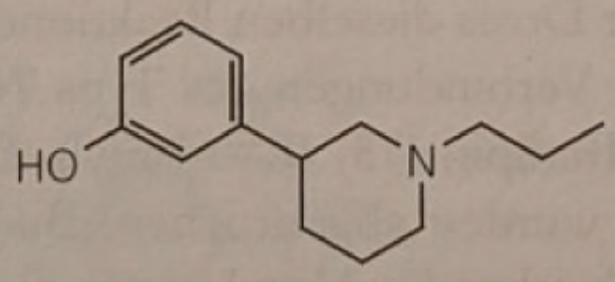
γ-Pipradrol

67

Das Piperidinring-Positionsisomer 3-Phenylpiperidin (**68**) enthält die Phenethylamin-Substruktur. Es wurde bis anhin nur synthetisch beschrieben [56]. Das Derivat **69** ist unter dem Namen 3-PPP (3-(3'-Hydroxyphenyl)-*N*-(1-propyl)piperidin) bekannt. Es ist für seine Affinität zum Sigma-Rezeptor bekannt und wurde z.B. daraufhin untersucht, inwieweit es die antikonvulsive Wirkung von herkömmlichen Antiepileptika beeinflusst [97]. Zudem bindet es an Dopamin D_2-Rezeptoren [98]. Das (+)-Enantiomer wirkt schwach agonistisch und das (-)-Enantiomer antagonistisch [98].



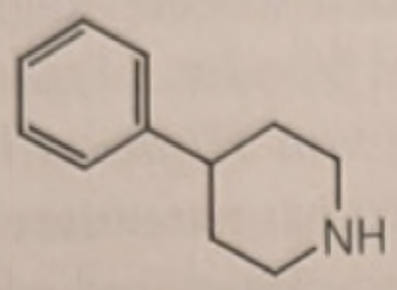
68



69

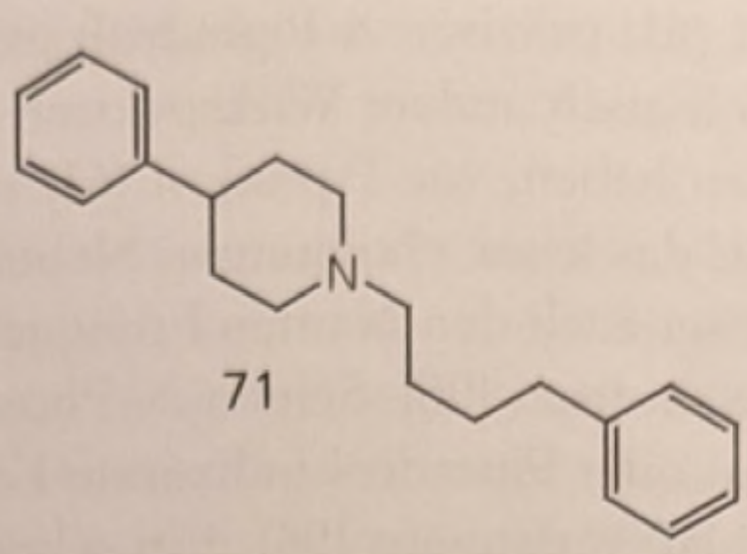
3-PPP

Eine weitere strukturelle Variante ist das Verschieben des Stickstoffs im Piperidin-Ring respektive des Arylrests in die 4-Position von Piperidin. Das von *Glennon* et al. untersuchte 4-Phenylpiperidin (**70**) [99] zeigte eine mäßige, rund fünfmal höhere Affinität zu Sigma-Rezeptoren (K_i= 1980nM; [^{3}H]DTG-Austausch) als 1-Phenylpiperazin (**72**) oder 1-Benzylpiperazin (**73**, siehe Kapitel 3.12.4.2). Geeignete Substitution am Stickstoff (z.B. Struktur **71**) führte zu hochaffinen Sigma-Liganden [99]. Gegenüber den Serotonin-5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren zeigte 4-Phenylpiperidin (**70**) keine Affinitäten (K_i> 10000nM) [100].

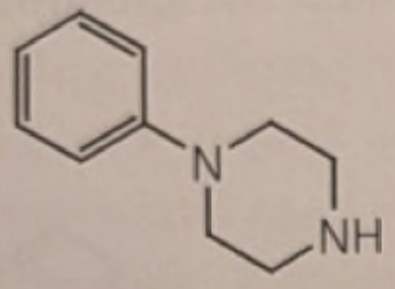


70

4-Phenylpiperidin

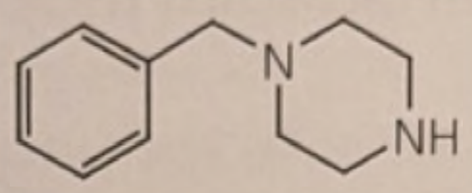


71



72

1-Phenylpiperazin (1-PP)



73

1-Benzylpiperazin (BZB; A2)

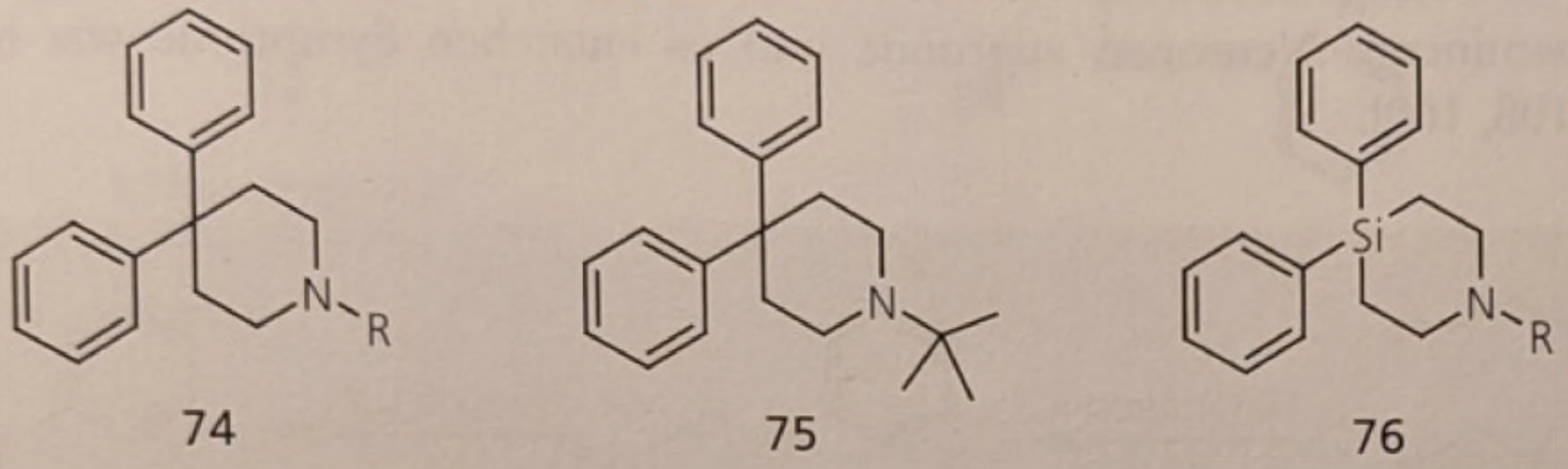
Die Verbindungen des Typs **74** tragen einen zusätzlichen Phenyl-Ring in der Position 4 (R= H, Methyl, Ethyl, Isopropyl). Solche 4,4-Diphenylpiperidine wurden 1977 in einem Patent erwähnt und sollten ursprünglich als hocheffiziente ZNS-Stimulanzien dienen [101]. Laut den Patentinhabern reicht eine tiefe Dosis aus, um bei einer oralen oder parenteralen Applikation über eine längere Zeit eine erhöhte Aufmerksamkeit und Wachsamkeit zu erzielen. Dabei seien diese Effekte weder von Unruhe noch einer motorischen Stimulierung begleitet. Beispielsweise konnte die Verbindung mit R= Isopropyl bei einer Dosierung von 5mg/kg die Lokomotion von Mäusen um 20% erhöhen, wobei Amphetamin bei gleicher Dosierung diese um 100% steigerte. Der Blutdruck wurde durch die neuen Substanzen nicht beeinflusst. Als Anwendungsgebiete wurden unter anderem Behandlung von Depressionen, Müdigkeit, Demenz und Fettleibigkeit erwähnt. Es wurde gemäß den Autoren keine Gewöhnung oder Toleranz beobachtet; Mäuse, Ratten oder Hunde zeigten über längere Zeit bei gleichbleibender Dosis dieselben Reaktionen.

Später erhielten Verbindungen des Typs **74** Namen wie Medipin (R=Methyl), Prodipin (R=*i*-Propyl) oder Budipin (**75**) (R=*t*-Butyl). Die klinischen Entwicklungen mit den ersten beiden Substanzen wurden abgebrochen. Budipin (**75**) jedoch findet bis heute seine Anwendung als zentralwirkendes Mittel gegen die Parkinson-Krankheit [102]. Sein Wirkansatz erfolgt über die Bindung resp. Blockierung der NMDA- und Sigma-Rezeptoren [103, 104]. Die dopaminerge Neurotransmission scheint dabei nicht involviert zu sein. Die Verbindung Selegilin, welche ebenfalls zur symptomatischen Bekämpfung der Parkinson-Krankheit verwendet wird, wirkt durch Erhöhung des extrazellulären Dopamins, siehe Kapitel 3.2.1 und Exkurs Aminoxidasen.

Gerlach et al. führten Trialkylsilyl-Gruppen in Verbindungen des Typs **74** an den Stickstoff ein (anstelle R=Alkyl steht R=Trialkylsilyl) und erhofften sich, durch die stark erhöhte Lipophilie eine höhere Konzentration im ZNS zu erreichen [105]. Die Silyl-Verbindungen zeigten in etwa die gleichen *In-Vivo*-Effekte (Neurotransmitterkonzentrationen), wie sie mit Budipin (**75**) erreicht wurden. Die Entdeckung von biologisch aktiven Organo-Siliciumverbindungen (Silatrane) von *Voronkov* [106] im Jahre 1966 veranlasste *Stasch* et al., den

quartären Kohlenstoff in 4,4-Diphenylpiperidinen durch ein Silicium-Atom zu ersetzen (Struktur **76**) [107].

Die Si-C Bindung ist länger als die C-C Bindung und als Folge von unterschiedlicher Elektronegativitäten stärker polarisiert, was schließlich zu wesentlichen Unterschieden in physico-chemischen sowie biologischen Eigenschaften führen kann. Die Sila-Derivate weisen eine höhere Lipophilie auf und zeigten eine etwas höhere Affinität zu den Opioid-Rezeptoren [107]. Die synaptosomale Aufnahme von Norepinephrin und Serotonin wurde durch die Silicium-Analoga deutlich stärker inhibiert [107].

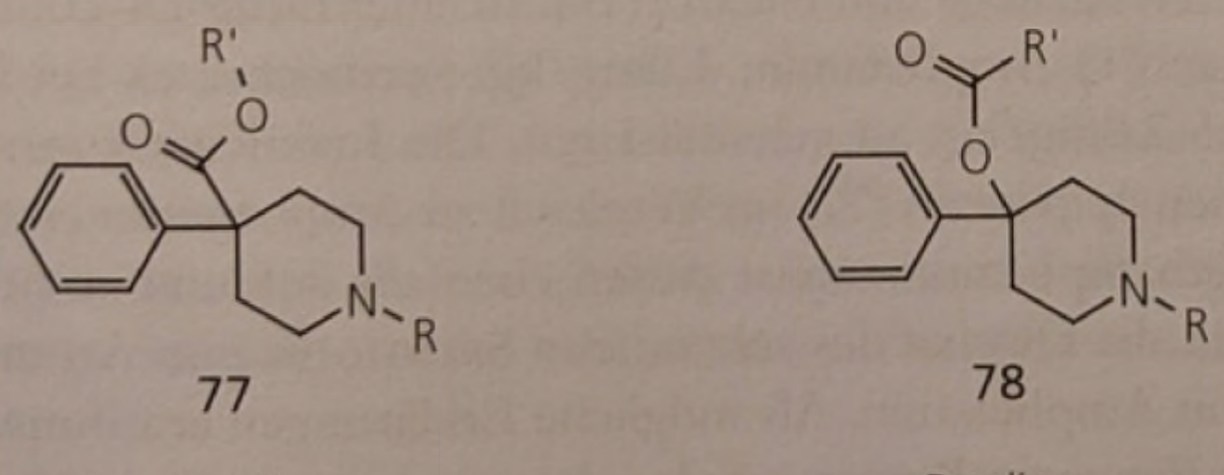


74 **75** **76**

Budipin

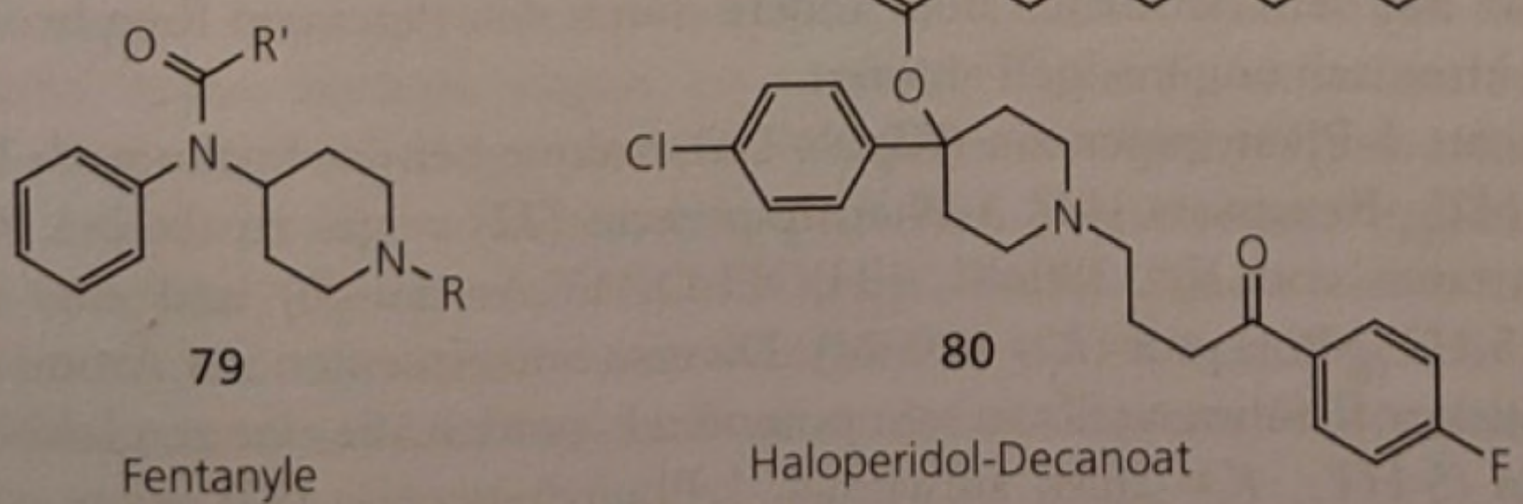
Die Pethidine (**77**), Prodine (**78**; inverse Ester der Pethidine) sowie die Fentanyle (**79**) tragen eine zusätzliche Funktion in der 4-Position des Piperidins und erlangen dadurch eine starke Zunahme der Affinität zu Opioid-Rezeptoren. Sie werden allesamt zu den synthetischen Opioiden gezählt und sind hier nur zur Veranschaulichung der strukturellen Verwandtschaft gezeigt.

Auch die antipsychotisch wirksame Verbindung Haloperidol bzw. ihr Decanoat-Ester (**80**), der als retardierende, freisetzende Prodrug wirkt, leitet sich von den *N*-substituierten 4-Phenylpiperidinen ab und gehört gewissermaßen zur Familie der Prodine (**78**). Es hat allerdings eine sehr stark ausgeprägte Wirkung als Dopamin- und Serotonin-Antagonist und zeigt nahezu keine Interaktion mit Opioid-Rezeptoren.



77 **78**

Pethidine Prodine



79 **80**

Fentanyle Haloperidol-Decanoat

Prodin-Derivate wie das synthetische Opioid MPPP (**81**) sind auf dem Schwarzmarkt aufgetaucht und haben für Schlagzeilen gesorgt, da bei Konsumenten vermehrt Fälle von Morbus *Parkinson* aufgetreten sind. Die Ursache für die Erkrankung liegt in einer chemischen Verunreinigung: Bei unsachgemäßer Synthese von MPPP (**81**) wird Propionsäure eliminiert, wobei MPTP (**82**) entsteht. Dieses kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und wird im Gehirn zu MPP+ (**83**) oxidiert (Abb. 6). MPP+ (**83**) kumuliert im Gehirn, da es als geladene Spezies die Blut-Hirnschranke nicht mehr in die Gegenrichtung überwinden kann. Es hat eine hohe Affinität zum Dopamin-Transporter (DAT), wird so in dopaminerge Neuronen geschleust und bringt in den Mitochondrien die Energieversorgung zum Erliegen. Dadurch gehen dopaminerge Neuronen zugrunde und es entstehen Symptome wie bei Morbus *Parkinson* [108, 109].

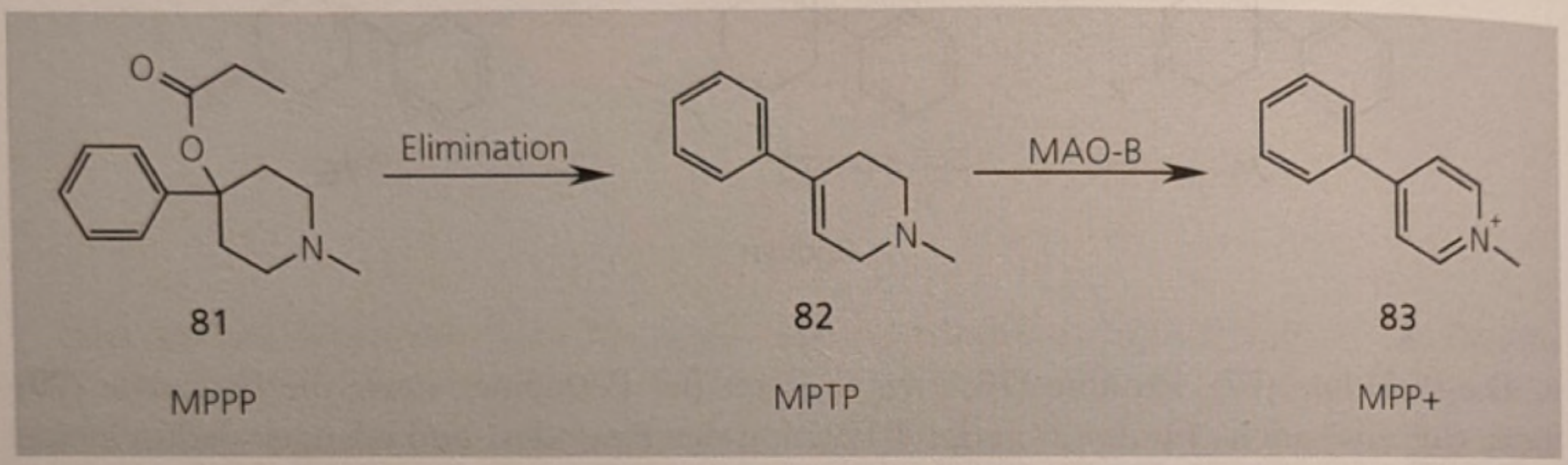


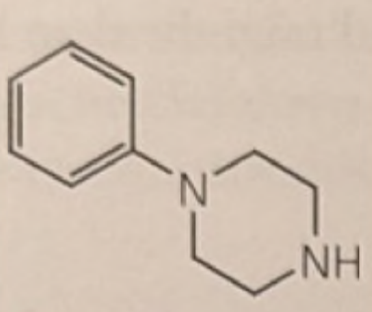
Abb. 6. Bei unsachgemäßer Synthese von MPPP (**81**) entsteht MPTP (**82**). Beim Konsum entsteht durch das körpereigene Enzym Monoaminoxidase B (MAO-B) das Morbus *Parkinson* auslösende Neurotoxin MPP+ (**83**) [108, 108].

3.12.4.2. Piperazine

Das 1-Phenylpiperazin (**72**; 1-PP) wurde in einer Struktur-Aktivitäts-Studie von *Glennon* et al. zusammen mit anderen Analoga untersucht [110]. In einer Drug-Discrimination-Studie an Ratten (Training Drug: (+)-Amphetamin; 1.0mg/kg) vermochte es bei keiner der getesteten Dosierungen (0.5-2.0mg/kg) zu generalisieren. Die Inaktivität konnte nicht damit erklärt werden, dass 1-Phenylpiperazin (**72**) im Vergleich zu Amphetamin einen sekundären Stickstoff trägt, denn Methamphetamin weist diesen ebenfalls auf und ist hochpotent. Interessanterweise entspricht die Distanz des sekundären Stickstoffs zum Aromaten in **72** näherungsweise derjenigen in Amphetamin. Als mögliche Erklärungen erwähnten die Autoren elektronische Effekte des Piperazin-Ringes auf den Aromaten, eine ungünstige Ausrichtung des Phenyl-Rings zum Piperazin-Ring durch π-Überlappung des Elektronenpaars vom tertiären Stickstoff mit dem Aromaten oder andere durch den Piperazin-Ring bedingte sterisch und/oder elektronisch ungünstige Faktoren.

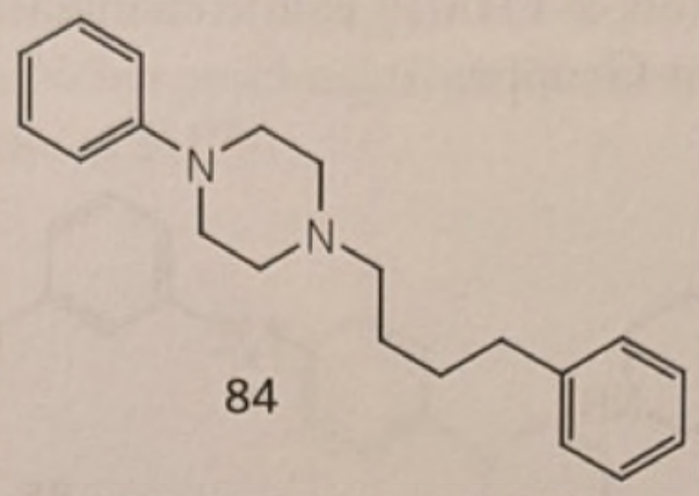
Weiter diente 1-Phenylpiperazin (**72**) als Leitstruktur bei der Suche nach Liganden des Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptors [44]. 1-Phenylpiperazin (**72**) zeigte zu diesem Rezeptor eine Bindungskonstante von K_i= 380nM ([^{3}H]OH-DPAT-Austausch) und eine etwas tiefere Affinität am 5-HT_{1B}-Rezeptor (K_i= 820nM). Diverse Substituenten am Aromaten und auch am zweiten Stickstoff führten teils zu sehr potenten Liganden, die eine vergleichbare Affinität wie Serotonin (5-HT_{1A} K_i= 2nM) aufwiesen. 1-Phenylpiperazin (**72**) zeigte eine schwache

Affinität an Sigma-Rezeptoren (K_i= 11440nM ([^{3}H]DTG-Austausch) [99]. Bei geeigneter Substitution an beiden Stickstoff-Atomen erhielt man Liganden (z.B. **84**), welche im tiefen nanomolaren Bereich an Sigma-Rezeptoren binden [99].



72

1-Phenylpiperazin
(1-PP)



84

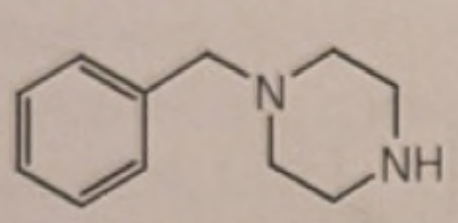
Ein in den vergangenen Jahren populär gewordenes und auf dem Schwarzmarkt angepriesenes Piperazin-Derivat ist 1-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin (**85**; mTFMPP, „Molly"). In der Psychonautenszene wird es als entheogenes Entaktogen bezeichnet [111]. Die Dosierung wird zwischen 25 und 100mg angegeben; davon abhängig äußert sich die Wirkung, von entaktogen (verwandt der Wirkung von MDMA, siehe Kapitel 7.5.6) bis hin zu psychedelisch (in der Richtung von LSD, Psilocybin etc.). Es wird über sehr unterschiedliche Erfahrungen und Wirkungen berichtet.

mTFMPP (**85**) bindet im nanomolaren Bereich an diverse Serotonin-Rezeptor-Subtypen (5-HT$_{1A}$; 5-HT$_{1B}$; 5-HT$_{1D}$; 5-HT$_{2A}$; 5-HT$_{2C}$) [44, 112, 113]. *Baumann* et al. demonstrierten zudem, dass es ein potentes Substrat des Serotonin-Transporters (SERT) und fähig ist, Serotonin freizusetzen, analog den neurobiologischen Effekten von MDMA [113]. Allerdings war dieser Effekt mindestens dreimal schwächer als der von MDMA. Im Gegensatz zum unsubstituierten 1-Benzylpiperazin (**73**) ist mTFMPP (**85**) kein lokomotorisches Stimulans.

Allgemein weisen 1-Phenylpiperazine offenbar eine eine relativ unspezifische Affinität (vor allem Bindung an diverse Serotonin-Rezeptoren) auf, und es fehlen bisher ausführliche Untersuchungen an (aromatisch) einfach-substituierten 1-Phenylpiperazinen, um eine Struktur-Affinitäts-Beziehung aufzuzeigen. Dieser Substanzklasse sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden, da diverse Derivate in Straßenproben gefunden wurden. Es sind gegenwärtig mehr als 50 am Phenyl-Ring substituierte 1-Phenylpiperazine kommerziell und kostengünstig erhältlich, so dass bald weitere 1-Phenylpiperazine in den Umlauf gelangen könnten.

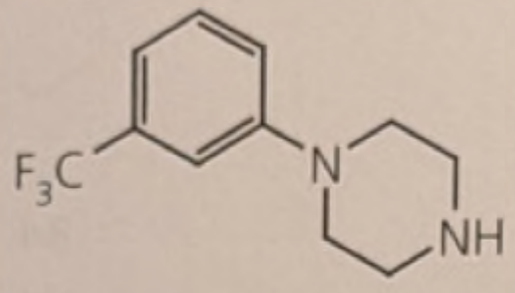
1-Benzylpiperazin (**73**; BZP oder A2) hat in den letzten Jahren ebenfalls zunehmend an Popularität gewonnen. Seine psychotropen Effekte sind denen von Amphetamin ähnlich (Psychostimulans, keine Veränderungen im visuellen Bereich, siehe auch Kapitel 2), obschon eine höhere Dosis benötigt wird (50–200mg vs. 5–50mg [47]) und die Wirkdauer kürzer ausfällt (3–5h vs. 4–6h; bei höheren Amphetamin-Dosierungen wurden Wirkzeiten von bis zu 30h berichtet [47]). Es waren wohl der legale Status und die leichte Verfügbarkeit zu günstigen Preisen, die zum zunehmenden Auftreten von 1-Benzylpiperazin (**73**) führte. Schließlich wurde es in vielen Ländern ins Betäubungsmittelgesetz aufgenommen.

Ursprünglich wurde 1-Benzylpiperazin (**73**) zusammen mit anderen Derivaten in den 1960er Jahren patentiert (z.B. [114, 115]). Erwähnt wurden vor allem die im Kontrast zu Amphetamin vorzüglichen Eigenschaften sowie die geringen Nebenwirkungen; zudem sollten sich die Substanzen zur Behandlung von Depressionen eignen. Das 1-(2-Thienyl)-methylpiperazin (**86**; 2-THMP) wurde ebenfalls erwähnt und trägt die dem Phenyl-Ring bioisostere Thiophen-Gruppe.



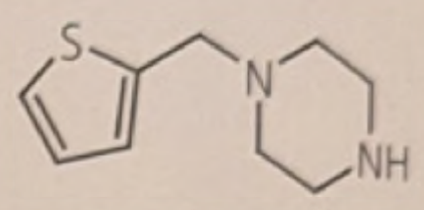
73

1-Benzylpiperazin (BZB; A2)



85

1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin (mTFMPP)



86

1-(2-Thienyl)methylpiperazin (2-THMP)

1973 präsentierten *Bye* et al. die parallelen Effekte von 1-Benzylpiperazin (**73**) auf den Menschen im Vergleich zu Amphetamin [116] und *Segal* et al. demonstrierten die ausgeprägten Eigenschaften von 1-Benzylpiperazin (**73**) als lokomotorisches Stimulans (zusammengefasst in [113]).

Baumann et al. untersuchten aufgrund des zunehmenden Missbrauchs die molekularen Mechanismen von 1-Benzylpiperazin (**73**) [113]. Es scheint eine Substrat-Aktivität am Dopamin-Transporter aufzuweisen. *In vitro* vermochte es nur Dopamin, jedoch nicht Serotonin freizusetzen. Dennoch stimulierte 1-Benzylpiperazin (**73**) *in vivo* einen parallelen Anstieg von extrazellulärem Dopamin sowie Serotonin, was an die Effekte von Amphetamin erinnert und die lokomotorische Stimulierung partiell erklärt. 1-Benzylpiperazin (**73**) zeigte nur eine schwache Affinität an Sigma-Rezeptoren (K_i= 10480nM, [^{3}H]DTG-Austausch) [99].

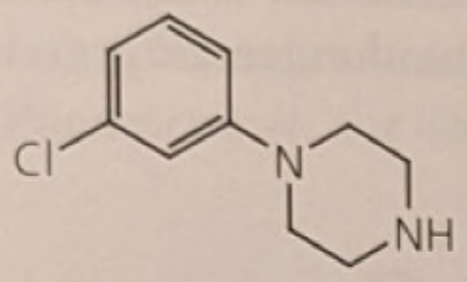
Beliebt scheint die Kombination von mehreren Arylalkylpiperazin-Derivaten zu sein [113]. Die gleichzeitige Einnahme von mTFMPP (**85**) und BZP (**73**) soll in beschränktem Ausmaß die psychotropen Effekte des zunehmend schwieriger erhältlichen 3,4-Methylendioxymethamphetamins (MDMA/Ecstasy; siehe Kapitel 7.5.6) mimetisieren. *Baumann* et al. klärten ab, inwiefern die Effekte auf molekularer Ebene mit denen von MDMA zu vergleichen sind [113]. Die gleichzeitige Verabreichung von mTFMPP (**85**) und BZP (**73**) an Ratten in einem 1:1 Verhältnis widerspiegelte bei 3mg/kg die Effekte von MDMA; Serotonin und Dopamin wurden im Gehirn-Dialysat parallel erhöht (intrakranielle Mikrodialyse). Auf molekularbiologischer Ebene kann dies zumindest teilweise erklären, weshalb Konsumenten MDMA durch mTFMPP (**85**) und BZP (**73**) ersetzen.

Von Bedeutung scheint der Effekt bei höheren Dosierungen zu sein. Bei einer 10mg/kg Dosierung von mTFMPP (**85**) und BZP (**73**) (1:1 Verhältnis) stieg die Dopamin-Konzentration stärker an, als es die Summe der einzeln verabreichten Substanzen erwarten lässt [113]. Folglich könnten bei höheren Dosierungen gefährliche positive Synergien entstehen.

Unter dem Namen „X4“ versteht man die fragwürdige Kombination von vier (!) Arylalkylpiperazinen, welche simultan eingenommen werden [49]. Erwähnt werden mTFMPP

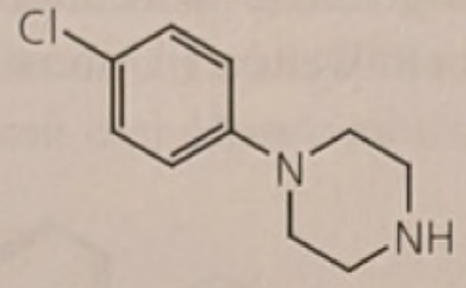
(**85**), mCPP (**87**), pCPP (**88**) und oMPP (**89**), aber auch pMPP (**90**) wird genannt.

Es sei hier nochmals ausdrücklich auf die unvorhersehbaren, stark dosisabhängigen gegenseitigen Wirkungsverstärkungen hingewiesen. In Zukunft werden wohl unterschiedlichste Piperazin-Derivate und -Cocktails (siehe auch Kapitel 8.5.28, Referenz [49] oder Medline) auf dem Betäubungsmittelmarkt kursieren; es ist daher dringend erforderlich, ausführliches Wissen über mögliche Gefahren zu schaffen. Nebst psychoaktiven Wirkungen zeigten diverse Phenylpiperazine eine antimikrobielle Wirkung [117].



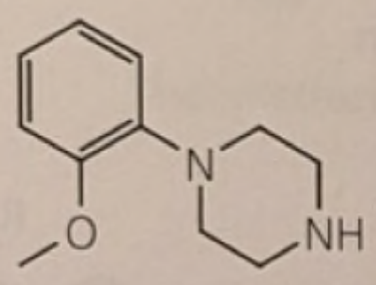
87

1-(3-Chlorphenyl)piperazin
(mCPP)



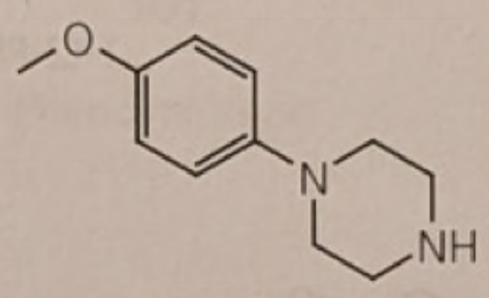
88

1-(4-Chlorphenyl)piperazin
(pCPP)



89

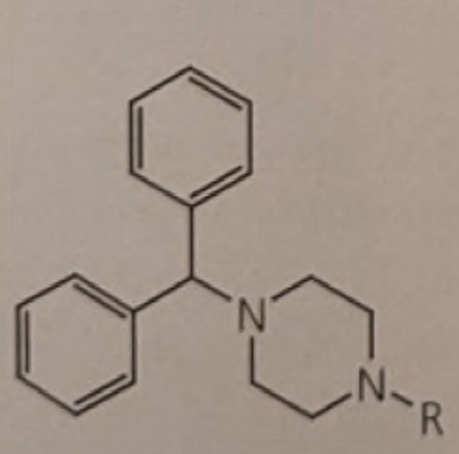
1-(2-Methoxyphenyl)piperazin
(oMPP)



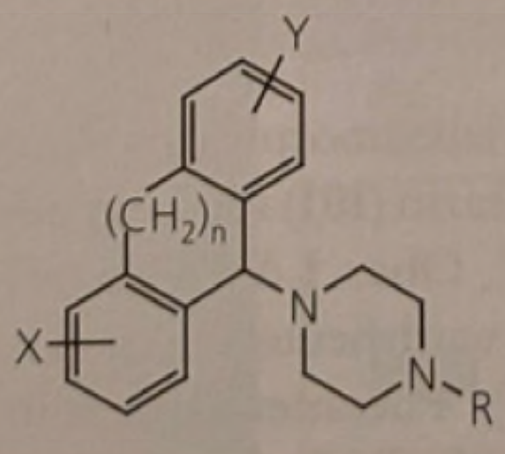
90

1-(4-Methoxyphenyl)piperazin
(pMPP)

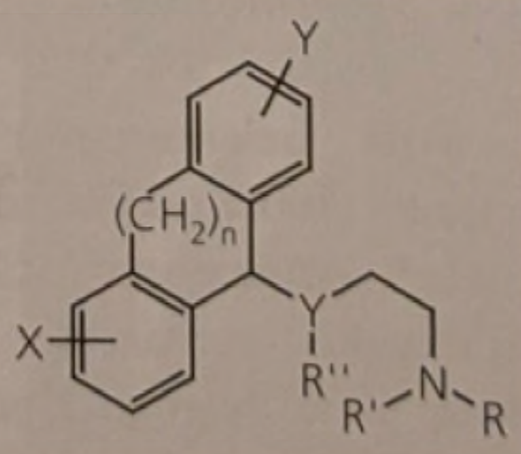
Es existiert eine Vielzahl von Medikamenten, welche die Struktur **91**-**93** tragen. Viele wirken als Antihistaminika oder als Antiemetika (Übelkeit und Brechreiz lindernd). Ihre primäre Wirkweise erfolgt teils durch Blockierung der Histamin H_1-Rezeptoren. Einige dieser Diphenylmethylpiperazine (Struktur **91**) werden in geringem Ausmaß auch zum Erzeugen eines veränderten Bewusstseinszustandes missbraucht [118]. Allerdings werden sehr hohe Dosierungen angewendet, und die erlebten Wirkungen reichen von euphorisch bis dissoziativ (Abspaltung von der Außenwelt). Die therapeutische Menge für den kommerziellen Verwendungszweck beträgt oft 10–50mg, die für Rauschzwecke >400mg! Eine schwache Interaktion mit Opioidrezeptoren kann nicht ausgeschlossen werden.



91



92

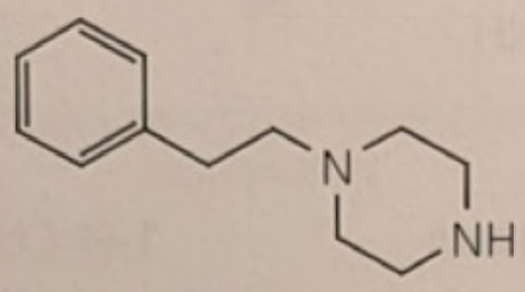


93

Das 1-(2-Phenethyl)piperazin (**94**) wurde im Jahre 2002 zusammen mit diversen Piperazin-Derivaten als „die Lebensqualität verbessernde Substanz" patentiert, ohne jedoch detaillierte pharmakologische Angaben zu machen [119].

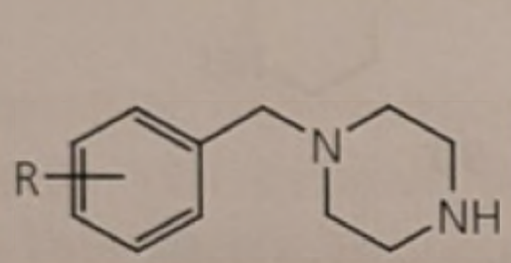
Innerhalb der Benzylpiperazine sind durchaus noch viele strukturelle Modifikationen denkbar (dargestellt mit den Strukturen **95**-**97**), die zu pharmakologisch interessanten Verbindungen führen können.

Die Substanzen **98**-**99** tragen den Phenyl-Ring in der 2-Position (R und/oder R' = H, Me, Et, *i*Pr etc.). Sie zeigten schwach ausgeprägte Effekte auf das ZNS [120]. 2-Phenylpiperazin wies schwache analgetische Wirkungen auf (Mäuse, Ratten und Meerschweinchen). Die Autoren schlossen ein weiteres Untersuchen der Verbindungen aufgrund der zu schwachen Effekte aus.

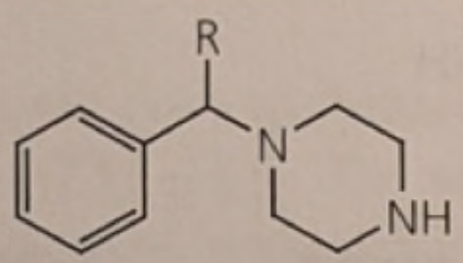


94

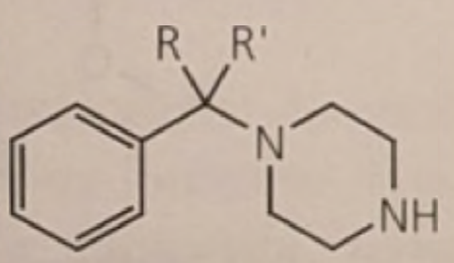
1-(2-Phenethyl)piperazin



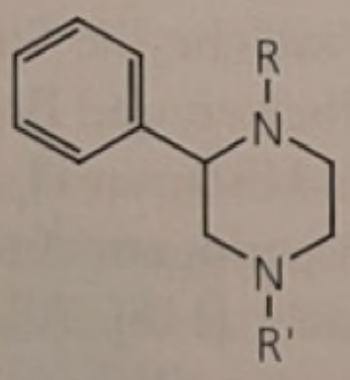
95



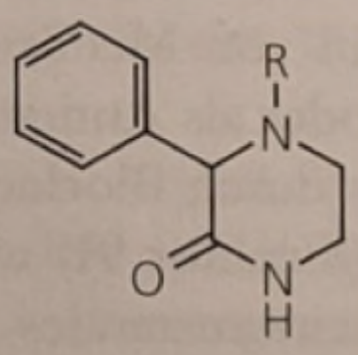
96



97



98

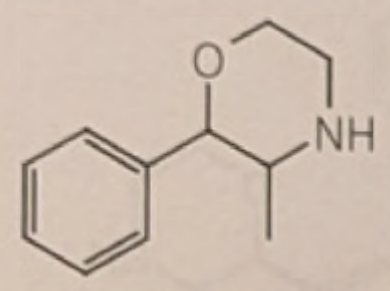


99

3.12.4.3. Morpholine

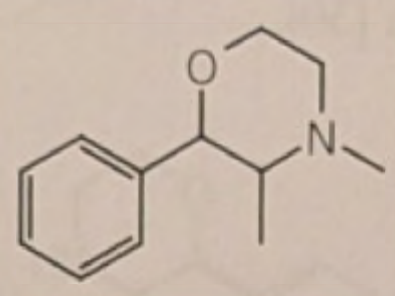
Die wohl bekanntesten Arylalkylmorpholine dürften die beiden Verbindungen Phenmetrazin (**100**) und Phendimetrazin (**101**) sein. Phendimetrazin (**101**) wurde unter Namen wie Anoran®, Antapentan®, Obex®, Obex LA®, Plegine® etc. zur kurzzeitigen Behandlung von Fettleibigkeit vermarktet und wird heute nur noch in wenigen Ländern verschrieben (z. B. unter dem Namen Bontril®). Phenmetrazin (**100**) wurde früher als Oxazimedrin®, Cafilon® und Preludin® verkauft (Abb. 7). Aufgrund des Missbrauchs als Dopingmittel und Psychostimulans wurden beide Substanzen vielerorts in die Liste der Doping- und/oder Betäubungsmittel aufgenommen.

Dass Phendimetrazin (**101**) ein dem Amphetamin vergleichbares Wirkspektrum aufweist, wurde beispielsweise mit Drug-Discrimination-Studien an Affen gezeigt [121]. Phenmetrazin (**100**) und Phendimetrazin (**101**) erwiesen sich bei oraler Administration als etwa äquipotent in der Fähigkeit, für Amphetamin zu substituieren. Auch im Menschen vermochte Phenmetrazin (**100**; 25 und 50mg; p.o.) für Amphetamin (10mg; p.o.) zu substituieren, und die subjektiven Effekte sind mit denen von Amphetamin vergleichbar [122]. Interessanterweise konnte Phendimetrazin (**101**) die Selbstverabreichung bei intravenöser Applikation (Rhesusaffen) nicht aufrechterhalten [123]. Dies ließ vermuten, dass Phendimetrazin (**101**) als Prodrug von Phenmetrazin (**100**) fungiert, was schließlich von *Rothman* et al. untermauert wurde [30]. Seine Gruppe untersuchte Phendimetrazin (**101**) und Phenmetrazin (**100**) sowie die Stereoisomere **100a-d** von Phenmetrazin auf die Interaktion mit den Monoamintransportern.



100

Phenmetrazin



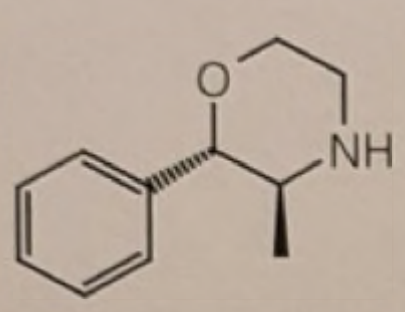
101

Phendimetrazin

Abb. 7. Phenmetrazin (**100**) als Schlankheitsmittel: Preludin®. Typisches Markenzeichen der Preludin-Werbung war das Messband (l: 1958, r: 1960).

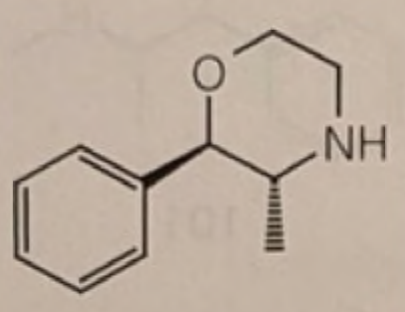
Die als Medikament erhältliche Form von Phendimetrazin ist ein racemisches Gemisch der transoiden Stereoisomere. Phendimetrazin (**101**) war essenziell inaktiv an den DA-, NE- sowie 5-HT-Transportern [30]. Im Gegensatz dazu erwies sich das *N*-Desmethyl-Derivat Phenmetrazin (**100**) als potentes Substrat für den DAT und NET und vermochte DA sowie NE freizusetzen. Serotonin konnte es rund 100mal weniger und somit nur unwesentlich freisetzen. Da NE rund fünfmal stärker freigesetzt wurde als DA, wird vermutet, dass Phendimetrazin (**101**) resp. dessen Metabolit Phenmetrazin (**100**) seine Effekte primär durch Freisetzung von NE erzeugt (siehe dazu auch noradrenerge Hypothese im Kapitel 2.3.2).

Die beiden transoiden **100a** und **100b** erwiesen sich als potenter als die cisoiden Stereoisomere **100c** und **100d** (rund 10mal potenter für das Freisetzen von NE). Interessanterweise zeigten die cisoiden Stereoismere eine unterschiedliche (schwache) Interaktion mit dem DA-Transporter: **100c** ist ein Wiederaufnahme-Hemmer von Dopamin und **100d** ist ein Freisetzer von Dopamin [30].



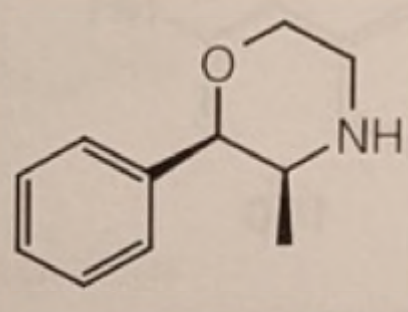
100a

(+)-Phenmetrazin



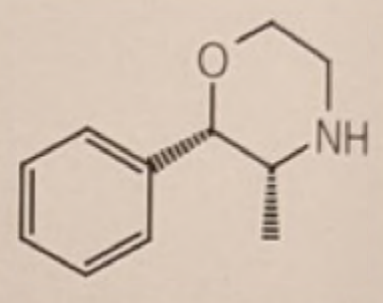
100b

(-)-Phenmetrazin



100c

(-)-Pseudophenmetrazin



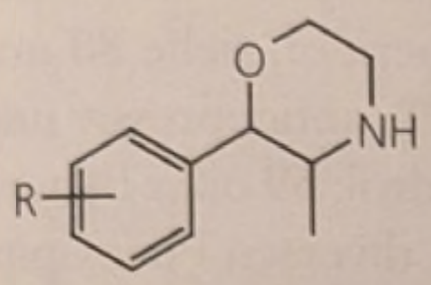
100d

(+)-Pseudophenmetrazin

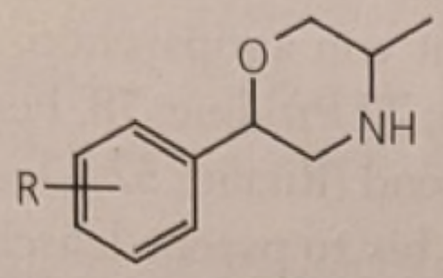
Da Phendimetrazin (**101**) als Anorektikum verwendet wird/wurde, stellt sich unweigerlich die Frage, ob es wie andere Anorektika (siehe bei Aminorex (**17**) im Kapitel 3.12.3.) zu pulmonaler Hypertonie oder Herzkrankheiten führen kann. Bisher gibt es keinen konkreten Hinweis darauf. Die allgemeine Patienteninformation weist zumindest darauf hin, dass bei erhöhtem Blutdruck von dessen Verwendung abzusehen ist und dass Herzrhythmusstörungen entstehen können. Vergleicht man die molekularen Mechanismen von Anorektika, die mit einer pulmonalen Hypertonie in Zusammenhang gebracht wurden, so lassen diese nicht direkt eine mögliche Gefahr erkennen. Die problematischen Anorektika sind alle potente Substrate des Serotonin-Transporters, und Phendimetrazin (**101**) resp. Phenmetrazin (**100**) zeigte nahezu keine Aktivität an diesem Transporter.

Interessanterweise schienen arylsubstituierte Analoge des Phenmetrazins (**100**) bislang nahezu unbekannt zu sein; erst im Jahr 2011 wurde (unter anderem von *Rothman*) eine Patentschrift offengelegt, die – unter Berücksichtigung der Stereochemie – zahlreiche arylsubstituierte Phendimetrazin-Analoga (**102**) sowie Positionsisomere (**103**-**104**) und deren Interaktion mit den Monoamin-Transportern beschreibt [137]. Ziel der Erfindung ist die Modulation der Monoamin-Levels mit Hilfe der neuen Substanzen und damit die Behandlung von Krankheiten wie Adipositas, Depression oder Abhängigkeit. Da der Serotonin 5-HT_{2B}-Rezeptor als sogenanntes Antitarget gilt (siehe Exkurs Anorektika), wurden jeweils zusätzlich die Aktivitäten an diesem Rezeptor bestimmt. Ähnlichen Verbindungen, z. B. **105** [138] oder G 130 (**106**) [139], wurden bereits Jahrzehnte zuvor anorektische und stimulierende Eigenschaften zugeschrieben. Spannend wäre, die sauerstofffreien analogen Verbindungen ebenfalls auf die Interaktion mit der monoaminergen Neurotransmission

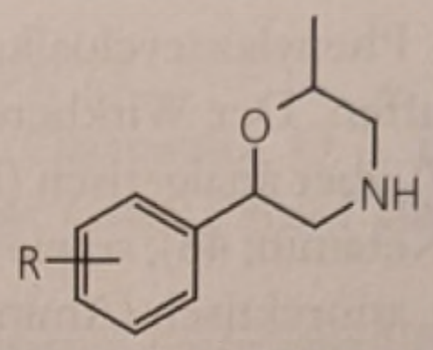
zu testen. Das dem Phenmetrazin (**100**) direkte Analog **107** wurde zumindest synthetisch beschrieben [140].



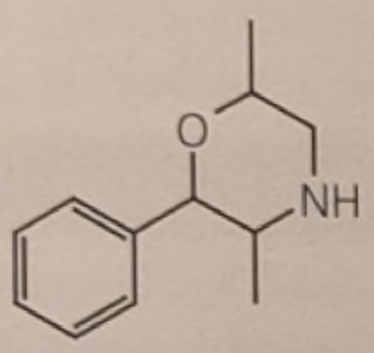
102



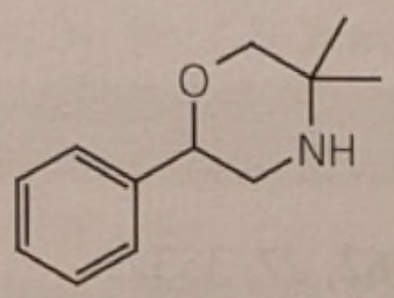
103



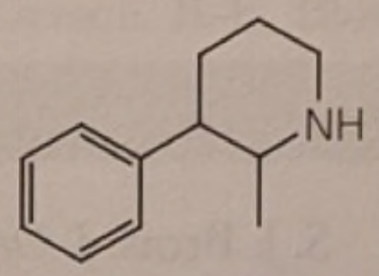
104



105



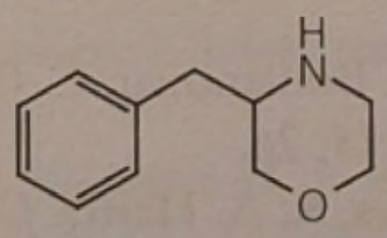
106



107

G 130

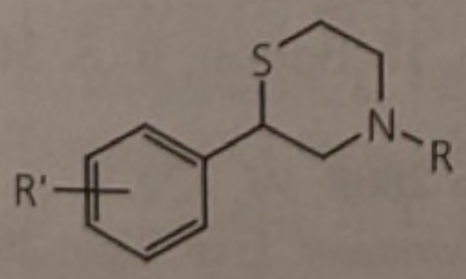
Als Isomer von Phenmetrazin kann 2-Benzylmorpholin (**108**) betrachtet werden. Es zeigte allerdings keine Stimulierung bei Dosen von bis zu 200mg/kg (Hunde; p.o.) [124]. Die Unterdrückung des Appetits wurde mit einem ED_{50} von 3–5mg/kg angegeben. Bei einer chronischen Applikation von 10mg/kg während 20 Tagen nahm die appetithemmende Wirkung jedoch wieder ab.



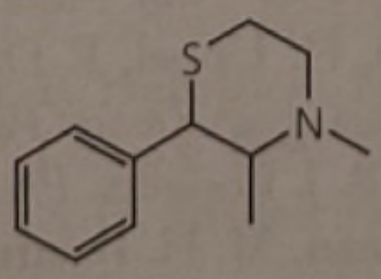
108

2-Benzylmorpholin

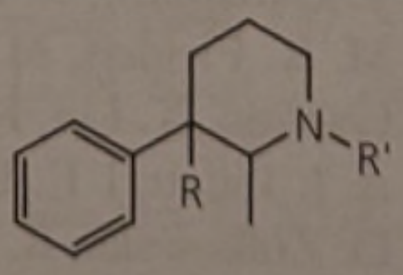
Das Sauerstoffatom im Morpholin wurde ersetzt, jedoch in anderen Zusammenhängen. Verbindungen des Typs **109** wurden als effektive Antiarrhythmika patentiert [125] und weiter als Radioprotektoren beschrieben [126] (siehe dazu auch die Schwefel-Verbindungen im Kapitel 3.5 sowie 7.3.6). Die Verbindung **110** wurde nur synthetisch beschrieben und diente zu spektroskopischen Untersuchungen (^{1}H- und ^{13}C-NMR) [127]. Verbindungen des Typs **111** wurden ebenfalls patentiert (Herstellung) [128] und im Zusammenhang mit Spasmolytika untersucht [129].



109



110



111

Zusammenfassung

Die Phenylazacycloalkane bergen eine breite Palette an pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen. Der Wirkbereich reicht von antipsychotisch (Haloperidol, siehe **80** und Frenquel; **67**) über analgetisch (Pethidine; **77** Prodine; **78**, Fentanyle; **79**), antidepressiv und dissoziativ (Ketamin; **45**), sowie stimulierend (Ritalin; **52**, Desoxypipradrol; **59** oder Benzylpiperazin; **73**), anorektisch (Aminorex; **17**) bis zu psychedelisch, wie z.B. diversen Phenylpiperazine (z.B. mTFMPP; **85**).

Literatur

[1] S. J. Brois. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3532.
[2] J. N. Wells, A. V. Shirodkar, A. M. Knevel. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 195.
[3] K. Brewster, R. M. Pinder. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1078.
[4] D. D. Miller, J. Fowble, P. N. Patil. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 177.
[5] L. Schmidt, H. Scheffler. Central nervous system stimulant. US2892753, 1959.
[6] G. I. Poos, J. R. Carson, J. D. Rosenau, A. P. Roszowski, N. M. Kelley, J. McGowin. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 266.
[7] W. W. H. Organization). *WHO Expert Committee on Drug Dependence Twenty-fifth Report.*; WHO: Genf, 1989.
[8] *Arzneimittelinformation zu Tradon ® (Pemolin)*; E. Lilly: 03.02.2000.
[9] A. Ramirez, H. Vial, J. Barailler, H. Pacheco. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances. Acad. Sci. D.* **1978**, *187*, 53.
[10] I. Loubinoux, J. Pariente, K. Boulanouar, C. Carel, C. Manelfe, O. Rascol, P. Celsis, F. Chollet. *Neuroimage* **2002**, *15*, 26.
[11] C. F. Howell, N. Q. Quinones, R. A. Hardy. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1679.
[12] E. N. Greenblatt, A. C. Osterberg. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1965**, *7*, 566.
[13] F. Mundler. *Rev. Neuropsychiatr. Infant.* **1972**, *20*, 615.
[14] M. Baumevieille, F. Haramburu, B. Bégaud. *Ann. Pharmacother.* **1997**, *31*, 847.
[15] I. Loubinoux, K. Boulanouar, J. P. Ranjeva, C. Carel, I. Berry, O. Rascol, P. Celsis, F. Chollet. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1999**, *19*, 1365.
[16] C. M. Lee, B. W. Horrom, R. J. Michaels, R. M. Rasmussen, N. P. Plotnikoff. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1252.
[17] D. Langleben. *Chest* **1998**, *114*, 55S.
[18] E. K. Weir, H. L. Reeve, J. M. Huang, E. Michelakis, D. P. Nelson, V. Hampl, S. L. Archer. *Circulation* **1996**, *94*, 2216.
[19] http://www.lungenhochdruck.ch
[20] S. Ramamoorthy, A. L. Bauman, K. R. Moore, H. Han, T. Yang-Feng, A. S. Chang, V. Ganapathy, R. D. Blakely. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 2542.
[21] M. R. Fielden, M. Hassani, H. Uppal, P. Day-Lollini, D. Button, R. S. Martin, R. Garrido, X. Liu, K. L. Kolaja. *Exp Toxicol Pathol* **2009**.
[22] A. J. Tallett, J. E. Blundell, R. J. Rodgers. *Physiol. Behav.* **2008**, *94*, 422.
[23] D. Zolkowska, R. B. Rothman, M. H. Baumann. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 604.

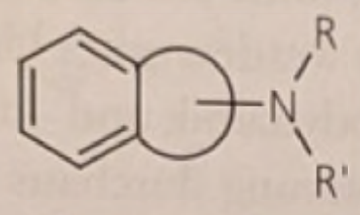
[24] K. U. Seiler, O. Wassermann, H. Wensky. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1974**, *1*, 463.
[25] R. M . Tuder, Z. Radisavljevic, K. R. Shroyer, J. M. Polak, N. F. Voelkel. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1998**, *158*, 1999.
[26] R. B. Rothman, M. H. Baumann. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *95*, 73.
[27] A. P. Chambers, V. K. Vemuri, Y. Peng, J. T. Wood, T. Olszewska, Q. J. Pittman, A. Makriyannis, K. A. Sharkey. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2007**, *293*, R2185.
[28] R. B. Rothman, M. A. Ayestas, C. M. Dersch, M. H. Baumann. *Circulation* **1999**, *100*, 869.
[29] R. Speich. personal communication. In UniversitätsSpital Zürich: 2010.
[30] R. B. Rothman, M. Katsnelson, N. Vu, J. S. Partilla, C. M. Dersch, B. E. Blough, M. H. Baumann. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *447*, 51.
[31] T. Suhara, Y. Sudo, K. Yoshida, Y. Okubo, H. Fukuda, T. Obata, K. Yoshikawa, K. Suzuki, Y. Sasaki. *Lancet* **1998**, *351*, 332.
[32] R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1992**, *42*, 175.
[33] R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993**, *45*, 229.
[34] B. R. Russell, R. A. Beresford, D. M. Schmierer, N. McNaughton, C. R. Clark. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, *51*, 375.
[35] W. W. H. Organization). *WHO Expert Committee on Drug Dependence Twenty-ninth Report.*; WHO Genf., 1995.
[36] P. G. Ireland. 2-amino-5-aryloxazoline products. US3161650, **1963**.
[37] G. P. Ireland. 2-amino-5-aryloxazoline compositions and methods of using same. US3278382, **1966**.
[38] A. Kankaanpää, S. Ellermaa, E. Meririnne, P. Hirsjärvi, T. Seppälä. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *300*, 450.
[39] K .Batsche, C. R. Ashby, C. Lee, J. Schwartz, R. Y. Wang. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *269*, 1029.
[40] S. P. Gaine, L. J. Rubin, J. J. Kmetzo, H. I. Palevsky, T. A. Traill. *Chest* **2000**, *118*, 1496.
[41] A. Shulman. *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1957**, *35*, 289.
[42] J.-C. Carry, D. Damour, C. Guyon, S. Mignani, E. Bacque, A. Bigot. 4,5-DIHYDRO-THIAZO-2-YLAMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS NO-SYNTHASE INHIBITORS. WO2001093867, **2001**.
[43] Z. G. E. D. Bergmann. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1121.
[44] R. A. Glennon, N. A. Naiman, R. A. Lyon, M. Titeler. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1968.
[45] R. L. McQuinn, E. J. Cone, H. E. Shannon, T. P. Su. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1429.
[46] E. Domino. *Int. Rev. Neurobiol.* **1964**, *6*, 303.
[47] D. Trachsel, N. Richard. *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: Solothurn, CH, 2000.
[48] P. Skolnick, P. Popik, R. Trullas. *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, *30*, 563.
[49] Erowid. http://www.erowid.org/
[50] J. M. Arrang, N. Defontaine, J. C. Schwartz. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, *157*, 31.
[51] C. Wahlestedt, L. Grundemar, R. Hakanson, M. Heilig, G. H. Shen, Z. Zukowska-Grojec, D. J. Reis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1990**, *611*, 7.
[52] B. L. Largent, A. L. Gundlach, S. H. Snyder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1984**, *81*, 4983.
[53] P. Seeman, H. C. Guan, H. Hirbec. *Synapse* **2009**, *63*, 698.

[54] D. W. Bonhaus, D. N. Loury, L. B. Jakeman, Z. To, A. DeSouza, R. M. Eglen, E. H. Wong. *J Pharmacol Exp Ther* **1993**, *267*, 961.
[55] T. Massamiri, S. P. Duckles. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1991**, *256*, 519.
[56] L. A. Walters, S. M. McElvain. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4625.
[57] B. A. Faraj, Z. H. Israili, N. E. Kight, E. E. Smissman, T. J. Pazdernik. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 20.
[58] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmans. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[59] M. Hartmann, L. Panizzon. Pyridine and piperidine compounds and process of making same. US2507631, **1950**.
[60] Novartis. *Life* **2003**.
[61] W. Dettwiler. Novartis Archive. In 2010.
[62] F. G. McMahon. *JAMA* **1971**, *216*, 1008.
[63] S. D. Schmutz. Die Amphetaminbehandlung verhaltensauffälliger Kinder von 1937 bis in die 70er Jahre in Amerika unter besonderer Berücksichtigung der Substanz Methylphenidat (Ritalin®). Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br., 2004.
[64] Time Magazine. http://www.time.com/time/covers/0,16641,19981130,00.html
[65] K. S. Patrick, R. W. Caldwell, R. M. Ferris, G. R. Breese. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *241*, 152.
[66] L. Szporny, P. Gorog. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *8*, 263.
[67] R. Kuczenski, D. S. Segal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *296*, 876.
[68] D. L. Thai, M. T. Sapko, C. T. Reiter, D. E. Bierer, J. M. Perel. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 591.
[69] W. W. Stoops, J. A. Lile, P. E. Glaser, C. R. Rush. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **2005**, *13*, 56.
[70] N. D. Volkow, G. J. Wang, J. S. Fowler, M. Fischman, R. Foltin, N. N. Abumrad, S. J. Gatley, J. Logan, C. Wong, A. Gifford, Y. S. Ding, R. Hitzemann, N. Pappas. *Life Sci.* **1999**, *65*, 7.
[71] S. J. Gatley, D. Pan, R. Chen, G. Chaturvedi, Y. S. Ding. *Life Sci.* **1996**, *58*, 231.
[72] P. C. Meltzer, P. Wang, P. Blundell, B. K. Madras. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1538.
[73] J.M. Axten, L. Krim, H. F. Kung, J. D. Winkler. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9628.
[74] H. M. L. Davies, D. W. Hopper, T. Hansen, Q. Liu, S. R. Childers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1799.
[75] B. K. Madras, Z. B. Pristupa, H. B. Niznik, A. Y Liang, P. Blundell, M. D. Gonzalez, P. C. Meltzer. *Synapse* **1996**, *24*, 340.
[76] J. Leprat. *Sem. Hop.* **1962**, *38*, 336.
[77] E. Usdin, D. Efron. *Psychotropic Drugs and related Compounds*. 2nd ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979.
[78] E. Sury, K. Hoffmann. *Experientia* **1954**, *10*, 261.
[79] CIBA. A new piperidine compound and process of making it. GB766698, 1957.
[80] R. M. Ferris, F. L. Tang. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1979**, *210*, 422.
[81] G. Bellucci. *Minerva Anestesiologica* **1955**, *21*, 125.
[82] A. Drassdo, M. Schmidt. *Med. Monatsschr.* **1956**, *10*, 738.
[83] K. Hofmann, J. Heer, E. Urech. Substituted 2-diphenylmethyl-piperidine compounds. US2957879, **1960**.
[84] K. Hofmann, J. Heer, E. Sury, E. Urech. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-(Benzhydryl)-piperidin-derivaten DE1104960, **1961**.

[85] K. Hofmann, J. Herr. 2-(Thienyl methyl) piperidines. US2838516, **1958**.
[86] R. I. Shader, J. S. Harmatz, G. E. Kochansky, J. O. Cole. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1975**, *23*, 277.
[87] P. S. Portoghese, T. L. Pazdernik, W. L. Kuhn, G. Hite, A. Shafi'ee. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 12.
[88] D. Kelder, S. B. Ross. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1978**, *8*, 219.
[89] S. O. Winthrop, L. G. Humber. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2834.
[90] P. F. Jackson. Pyrrolidine derivatives, and preparation thereof, for treating diseases with abnormal dopaminergic neurotransmission and treating cocaine addiction and overdose WO9724030 A1 **1997**.
[91] A. M. Likhosherstov, K. S. Raevskii, A. S. Lebedeva, A. M. Kritsyn, A. P. Skoldinov. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1967**, *1*, 30.
[92] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861.
[93] L. A. Walter, J. P. Stasch, M. Witteler, W. Kuhn, M. Gerlach, P. Jutzi, H. Przuntek. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 792.
[94] H. L. ROCHE. A novel carbinol and salts thereof and a process for the manufacture of same Publication number. GB19560009856, **1957**.
[95] P. Scherrer, J. F. Dermenghem, J. C. Pelletier, A. Jabourian. *Ann. Med. Psychol.* **1969**, *2*, 425.
[96] F. J. McCarty, C. H. Tilford, M. G. Van Campen. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4084.
[97] K. K. Borowicz, Z. Kleinrok, S. J. Czuczwar. *Pharmacol. Res.* **1999**, *40*, 509.
[98] A. H. Mulder, R. Draper, P. Sminia, A. N. Schoffelmeer, J. C. Stoof. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *107*, 291.
[99] R. A. Glennon, M. Y. Yousif, A. M. Ismaiel, M. B. el-Ashmawy, J. L. Herndon, J. B. Fischer, A. C. Server, K. J. Howie. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3360.
[100] J. L. Herndon, A. Ismaiel, S. P. Ingher, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4903.
[101] G. Hackmack, J. Klosa. 4,4-Diarylpiperidines and process of making the same. US4022786, **1977**.
[102] H. Przuntek. *J. Neurol.* **2000**, *247*, II19.
[103] D. Neuser, J. P. Stasch, M. Witteler, W. Kuhn, M. Gerlach, P. Jutzi, H. Przuntek. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *87*, 315.
[104] J. Kornhuber, B. Herr, J. Thome, P. Riederer. *J. Neural Transm. Suppl.* **1995**, *46*, 131.
[105] M. Gerlach, P. Jutzi, J.-P. Statsch, H. Przuntek. *Zeitschr. Naturforsch. B* **1983**, *38B*, 237.
[106] M. G. Voronkov. *Pure Appl. Chem.* **1966**, *13*, 35.
[107] J.-P. Stasch, H. Russ, U. Schacht, M. Witteler, D. Neuser, M. Gerlach, M. Leven, W. Kuhn, P. Jutzi, H. Przuntek. *Arzneim. Forsch.* **1988**, *38*, 1075.
[108] G. Drucker, K. Raikoff, E. J. Neafsey, M. A. Collins. *Brain Res.* **1990**, *509*, 125.
[109] C. L. Hoppel, D. Grinblatt, H. C. Kwok, P. K. Arora, M. P. Singh, L. M. Sayre. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *148*, 684.
[110] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck, J. D. McKenney. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1984**, *21*, 895.
[111] M. Berger. *Entheogene Blätter* **2002**, *10*, 26.
[112] R. A. Lyon, M. Titeler, J. D. McKenny, P. S. Magee, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 630.
[113] M. H. Baumann, Clark, A. G. Budzynski, J. S. Partilla, B. E. Blough, R. B. Rothman. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 550.

[114] A. B. Paul, G. Caldwell. Treatment of depression with N-benzylpiperazine. US3401224, **1968**.
[115] A. P. Barrett, A. Caldwell. Pharmacologically valuable n-substituted piperazines and compositions containing them. GB1101749, **1986**.
[116] C. Bye, A. D. Munro-Faure, A. W. Peck, P. A. Young. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1973**, *6*, 163.
[117] F. Morlacchi, G. Trapani, V. Losacco, D. Armenise. *Farmaco, Ed. Sci.* **1985**, *40*, 671.
[118] www.erowid.org
[119] B. G. Valent. Use of N-benzyl piperazine and analogues as quality of life enhancers. US2002156084.
[120] W. R. Roderick, H. J. Platte, C. B. Pollard. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 181.
[121] R. de la Garza, C. E. Johanson. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *243*, 955.
[122] L. D. Chait, E. H. Uhlenhuth, C. S. Johanson. *Psychopharmacology (Berl).* **1986**, *89*, 301.
[123] R. L. Corwin, W. L. Woolverton, C. R. Schuster, C. E. Johanson. *Alcohol Drug Res.* **1987**, *7*, 351.
[124] G. R. Brown, G. Forster, A. J. Foubister, D. Stribling. *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 797.
[125] Okitsu Mitsuto, M. Minoru. 2-Phenylthiomorpholine Type Compound. JP58164580, **1983**.
[126] F. X. Chen, Y. Z. Wu, Y. Q. Zhu, Z. Y. Li. *Yao Xue Xue Bao* **1980**, *15*, 482.
[127] M. Gelbcke, , T. Blondiau, , B. Kone, G. Lagrange, , R. Grimee. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 369.
[128] M. E. Schultz. 3-substituted, 3-aryl, 2-pipecolines and salts thereof. US2636881, **1953**.
[129] J. Krapcho. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 814.
[130] G. De Paoli, S. D. Brandt, D. J. Pounder, *J. Chromatogr. B* **2011**, *879*, 3771.
[131] D. M. Wood, *Clin. Toxicol.* **2008**, *46*, 393.
[132] L. A. Walter, S. Nathan. Oxygenated piperidines and processes for their manufacture. US2997478, **1961**.
[133] National Archives - Experimental Compound MER 17 (Frenquel) and LSD-25 - National Security Council. Central Intelligence Agency. (09/18/1947 - 12/04/1981). - This film examines medical experiments to determine the efficacy of LSD-25 and MER 17 (Frenquel) on treating psychosis. http://www.archive.org/details/gov.archives.arc.1634172 (besucht am 14.03.2012).
[134] K. Thorlacius, C. Borna, M. Personne. *Lakartidningen* **2008**, *105*, 1199.
[135] J. S. Bowen, G. B. Davis, T. E. Kearney, J. Bardin, *J. Am. Med. Ass.* **1983**, *249*, 1477.
[136] E. Mutschler, M. Schäfer-Korting. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, **1997**.
[137] B. Blough, R. Rothman, A. Landavazo, K. M. Page, A. M. Decker. Phenylmorpholines and analogues thereof. WO2011146850 (A1), **2011**.
[138] H. Siemer, A. Doppstadt. Verfahren zur Herstellung von 2-Phenyl-3,6-dimethyl-morpholin. DE1143201, **1963**.
[139] O. Fanelli. *Arzneimittelforschung* **1973**, *23*, 810.
[140] E. M. Schultz. 3-substituted, 3-aryl, 2-pipecolines and salts thereof. US2636881, **1953**.
[141] J. Callebert, J. M. Esteve, P. Hervé, K. Peoc'h, C. Tournois, L. Drouet, J. M. Launay, L. Maroteaux. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 724.

3.13. Benzannellierte Cycloalkylamine



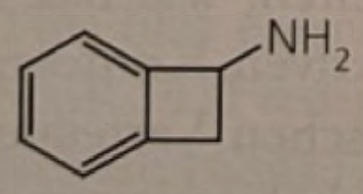
Um zu verstehen, wie man sich die räumliche Anordnung von Amphetamin (siehe Kapitel 2) bei der Wirkungsentfaltung im Körper vorzustellen hat wurden etliche Studien erfasst. Mit dem Ziel, das aktive Konformer (oder eines davon) von Amphetamin zu mimetisieren, räumte man strukturell verwandten Verbindungen eine geringere Zahl von Freiheitsgraden ein. Dazu wurden sterisch rigide Analoge von Amphetamin synthetisiert und auf ihre verschiedenen biologischen Wirkungen untersucht. Würde eine so konformationell „eingefrorene" Struktur in einem der Tests eine Wirkung ausgeprägter entfalten, so könnte diese möglicherweise eine aktive Konformation von der Muttersubstanz nachahmen. In den allermeisten Fällen zeigten jedoch diese rigiden Amphetamin-Analoge keine Verbesserung bezüglich der ZNS-Aktivität (siehe dazu z. B. Lokomotionsstudien von *Van der Schoot* et al. [1] und Diskriminationsstudie von *Glennon* et al. [2]), sie verhielten sich in den getätigten Tests als weniger aktiv. Folgende Denkanstöße könnten helfen, diesen Sachverhalt besser zu verstehen.

Grundsätzlich kann man ein System nicht messen, ohne es zu beeinflussen. In diesem Falle bedeutet dies, nur ein Vernachlässigen eines (wesentlichen) Sachverhalts oder ein Einbringen neuer Atomgruppen, oder das Fixieren von solchen kann indirekt einen unscharfen Aufschluss über eine mögliche aktive Konformation geben. Man verwendet beispielsweise softwareunterstützte Modellierprogramme, die dazu dienen, Moleküle zu „berechnen". Damit erhofft man sich, zeigen zu können, wie diese zum einen in der energetisch günstigsten Konformation vorliegen und wie sie zum anderen beispielsweise mit einem Rezeptor, Enzym oder Transporter interagieren. Das Konformer mit der niedrigsten berechneten Energie ist ein Mischzustand aus unzähligen Möglichkeiten, wie das Molekül vorliegen kann. Dies muss jedoch nicht gezwungenermaßen der aktiven Konformation entsprechen. Das Vorliegen der Konformationen gleicht einer statistischen Verteilung, so dass innerhalb der vorhandenen chemischen Verbindung sowohl Moleküle mit einer sehr tiefen Energie als auch mit einer sehr hohen Energie anfallen. Die mit Hilfe von Computerprogrammen erhaltenen Strukturen basieren auf Berechnungen; man versucht Faktoren wie pH-Wert, Solvationsmedium, Energiedifferenz aus Konformationsänderungs-Aufwand und Ligand-Target-Bindung mit einzubeziehen. Ein weiterer Ansatz zur Aufklärung der möglichen räumlichen Struktur einer Verbindung in respektive während ihrem mit einem Target interagierenden Zustand ist die physikalische Methode der Röntgenstrukturanalyse. So misst man Kristalle der Substanz selbst oder vom Substrat am Target. Bei der Röntgenstrukturanalyse wird, wie auch bei NMR-Messungen zur räumlichen Strukturaufklärung, außer Acht gelassen, dass diese Methoden Bilder repräsentieren, die nicht im entsprechenden physiologischen Medium aufgenommen worden sind (zur Flexibilität von Phenethylaminen und Amphetamin siehe beispielsweise [3] oder [4]).

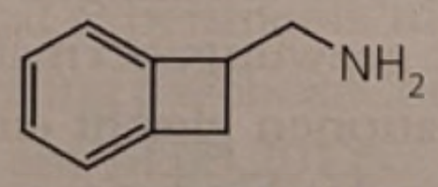
Andererseits kann die schon erwähnte sterische Rigidisierung ein Abbild von möglichen Konformationen liefern. Es ist jedoch verständlich, dass auch dieser Kunstgriff den vorliegenden Konflikt nicht immer lösen kann, da man keine Möglichkeit hat, ein Molekül in eine bestimmte Konformation zu zwingen, ohne ein zusätzliches Atom oder zusätzliche Bindung anzuführen. Durch diese Modifikation werden unter Umständen sterisch andere Platzverhältnisse beansprucht. Auch die Pharmakodynamik und -kinetik kann stark beeinflusst werden. In gewissen Fällen kann aber eine Rigidisierung durchaus zum Erfolg beitragen (z.B. [5]).

Ein weiterer zu beachtender Punkt ist das multifunktionale, an mehreren Targets simultane Wirken einer Substanz und/oder die Wirkung von allfälligen Metaboliten. Rigidisierte Analoga können durchaus an einzelnen Targets einen stärkeren Effekt hervorrufen und gleichzeitig an anderen frei von einer Wirkung sein oder auch mit einem neuen Target interagieren. Das von außen beobachtete Wirkspektrum resultiert als Summe aller Effekte und kann sich bei einem rigiden Analogon sehr differenziert zu dem der Muttersubstanz verhalten.

Das Aminobenzocyclobuten-Derivat **1** ist der kleinste untersuchte benzannellierte Aminoalicyclus und kann als Extremkonformation von 2-Phenethylamin (Kapitel 1) betrachtet werden (Benzocyclopropen enthält den kleinstmöglichen Alicyclus, jedoch wurden davon nie Aminoderivate hergestellt. Synthese siehe z. B. [6]). Es ist eine chirale Verbindung. Substanz **1** wurde zusammen mit anderen cyclischen Benzylaminen (**3**, **19** und **34**) auf die Hemmung der Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase (PNMT, E.C. 2.1.1.28) untersucht [7]. PNMT katalysiert den Umsatz von Norepinephrin zu Epinephrin (zusammengefasst in [8]). Die Hemmung des Enzyms PNMT bedeutet, dass die Produktion von Epinephrin (Adrenalin) im ZNS unterdrückt wird so dass dabei die Rolle von Norepinephrin als Neurotransmitter genauer untersucht werden könnte [9]. Die Synthese von **1**, **2** und einigen substituierten Verbindungen sind 1964 beschrieben worden [10] (siehe auch das Benzocyclobuten 2C-BCB im Kapitel 8.5.27.1). Die Motivation der Autoren beruht auf der „chemischen Einzigartigkeit eines Vierringes direkt verknüpft mit einem Aromaten“ und mit der Ähnlichkeit zu den Phenethylaminen. Die Synthese des Aminomethylbenzocyclobutens **2** und einiger arylsubstituierter Analoga wurde 1970 in einem Patent beschrieben mit dem Hinweis auf pharmakologisch interessante Eigenschaften, z. B. als Analgetika [11].



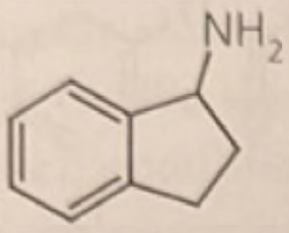
1



2

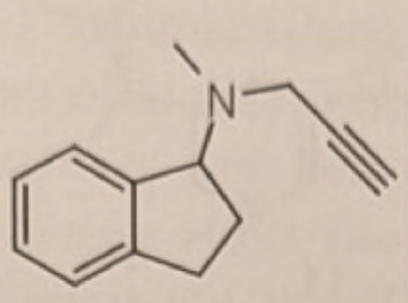
1-Aminoindan (1-AI; **3**) trägt den nächstgrößeren benzannellierten Alicyclus. Hier sind zwei Positionsisomere durch Verschieben der Aminogruppe möglich. 1-Aminoindan (1-AI; **3**) zeigte *in vitro* eine stärkere Hemmung der PNMT als die homologen Cyclen **1**, **19** und **34** [7]. Generell wurden die besten Resultate erzielt wenn der Alicyclus aus fünf Atomen bestand. Weiter wurde 1-AI (**3**) auf die Fähigkeit hin untersucht, die Catecholamin-Aufnahme im Hirn der Ratte (Synaptosome des *Corpus Striatum* und des *Hypothalamus*) zu hemmen [12]. Es inhibierte die Catecholamin-Aufnahme in Hirnregionen schwächer als 2-Aminoindan (2-AI; **14**).

Das Derivat **4** zeigte eine rund 20mal potentere, irreversible Monoaminoxidase (MAO)-Hemmung als Pargylin (**5**) [13]. Dadurch inspiriert wurden weitere, am Stickstoff substituierte Derivate untersucht (H, Methyl-, Ethyl-, Propinyl- und Butinyl-Reste) [13].

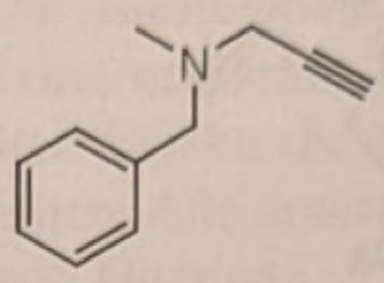


3

1-Aminoindan (1-AI)



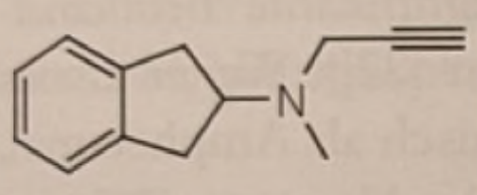
4



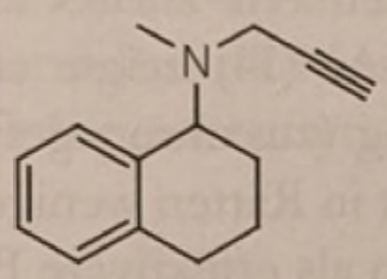
5

Pargylin

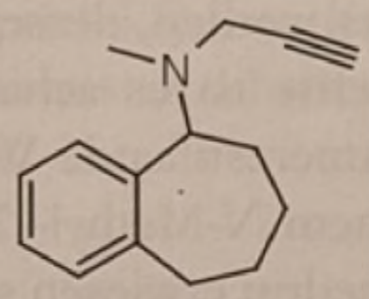
Um allenfalls an noch potentere Verbindungen zu gelangen, wurden auch die cyclischen Verbindungen (**6**-**9**) auf diese Eigenschaften geprüft [13]. Die Substanzen **4** und **7** erwiesen sich als die potentesten MAO-Hemmer. Verantwortlich für die irreversible MAO-Hemmung ist die *N*-Propargylgruppe, die eine kovalente Bindung zum FAD (Flavin-Adenin-Dinukleotid) ausbilden kann, das Bestandteil des Enzyms MAO ist (siehe auch Exkurs Aminoxidasen) [14].



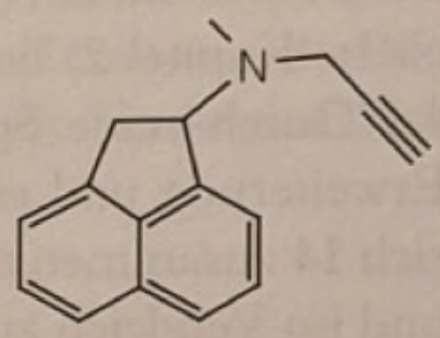
6



7



8

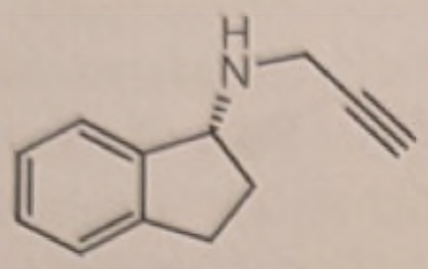


9

Die frühen Studien rund um diese Moleküle brachten schließlich Rasagilin (**10a**) hervor, das Demethyl-Produkt des einen Stereoisomers von **4**. Es ist heute als irreversibler und selektiver MAO-B Inhibitor bekannt [15] (siehe auch Exkurs Aminoxidasen), und erhielt 2005, nach eingehenden Studien mit 0.5mg bis 2mg pro Tag, die Zulassung zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (Handelsname: Azilect®). Des weiteren wurden *in vitro* und *in vivo* neuroprotektive Effekte gefunden [16]. Rivastigmin (**11**) wird seit 2006 als Exelon® für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Krankheit eingesetzt und ist zusätzlich für die Behandlung der Parkinson-Demenz zugelassen [17]. Rivastigmin (**11**) hemmt die Acetylcholinesterase und die Butyrylcholinesterase [18]. Es wird von *Novartis* nebst oralen Formulierungen auch als transdermales Pflaster vermarktet [19].

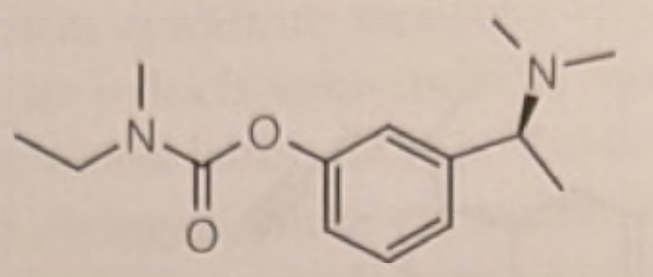
Das evolutionäre Kombinieren der Pharmakophoren von Rasagilin (**10a**) und Rivastigmin (**11**) ebnete Ladostigil (TV-3,326, **12**) den Weg für klinische Untersuchungen [20]: Ladostigil (**12**) ist ein neuroprotektives Mittel, das für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit untersucht wird. Es wirkt als reversibler Acetylcholinesterase- und Butyrylcholinesterase-Inhibitor und ist zugleich ein irreversibler MAO-B-Inhibitor [21]. Es soll die Wirkmechanismen von Medikamenten wie Rasagilin (**10a**) und Rivastigmin (**11**) in einem einzigen Molekül vereinen.

Das Stereoisomer **10b**, die zwei *N*-Methyl-Derivate **13a** und **13b** sowie eine weitere umfangreiche Reihe von analogen Strukturen von **10**-**12** wurden ebenfalls auf die MAO-A und MAO-B sowie auf die Acetylcholinesterase (AChE) hemmende Wirkung untersucht [20].



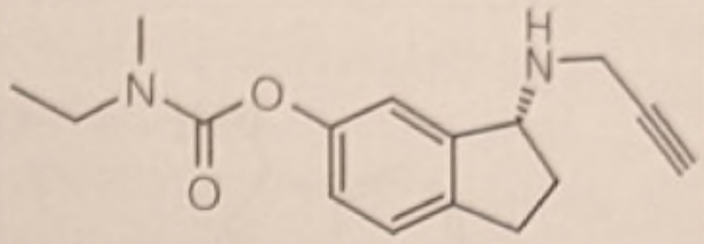
10a

Rasagilin



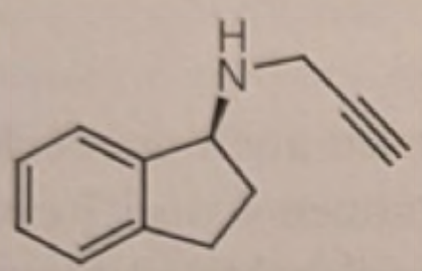
11

Rivastigmin

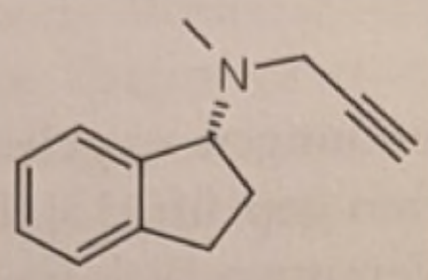


12

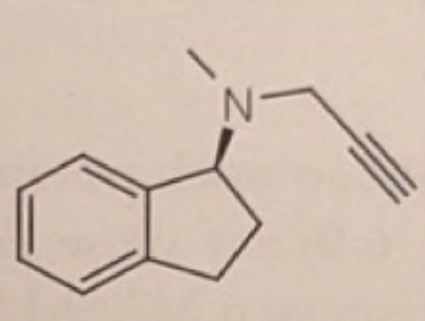
Ladostigil



10b



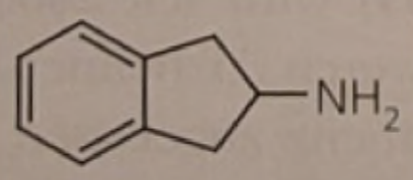
13a



13b

2-Aminoindan (2-AI, **14**) stellt das Positionsisomer von **3** dar und kann als Amphetamin (siehe Kapitel 2) betrachtet werden, dessen Seitenkette zurück an den Phenylring geknüpft ist. Durch seine Spiegelachse ist es achiral. 2-AI (**14**) zeigte eine signifikante Bronchial-Erweiterung und eine schmerzstillende Wirkung (zusammengefasst in [22]). Weiter erwies sich **14** zusammen mit seinem *N*-Methyl-Derivat in Ratten weniger toxisch als Amphetamin, und im Vergleich zu *l*-Ephedrin erwiesen sie sich als effektivere Bronchodilatatoren[23].

Van der Schoot et al. zeigten, dass 2-AI (**14**) in Mäusen (i.p. Verabreichung) die Lokomotion nur um 3% relativ zu Amphetamin anregte [1]. In einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten substituierte 2-AI (**14**) für racemisches Amphetamin, erwies sich jedoch nur als halb so potent wie dieses [2]. In einer anderen Untersuchung mit Ratten vermochte 2-AI (**14**) lediglich partiell für Amphetamin zu substituieren [24]. 2-AI (**14**) inhibierte die Catecholamin-Aufnahme in Hirnregionen (Synaptosome des *Corpus Striatum* und des *Hypothalamus*) stärker als 1-AI (**3**) [12]. Im Vergleich zu Amphetamin zeigte **14** eine 50fach höhere Bindungsaffinität zu PNMT [5].



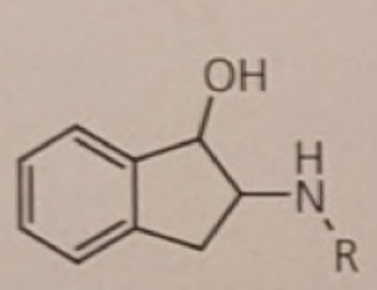
14

2-Aminoindan (2-AI)

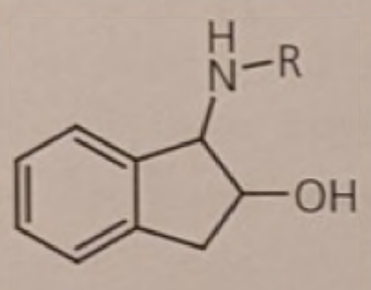
In vergangener Zeit häuften sich Selbstversuche mit 2-AI (**14**). Schenkt man den wenigen Erfahrungsberichten Glauben, soll die Wirkung ähnlich der von Amphetamin sein [25]. Anderen Berichten aus *Erowid* zufolge konnte die, im Tierversuch beobachtete analgetische Wirkung bestätigt werden. In höheren Dosierungen sind auch sedierende Effekte beschrieben. Aus den Lokomotions- und Diskriminationsstudien darf gefolgert werden, dass 2-AI (**14**) mit hoher Wahrscheinlichkeit eine viel schwächer ausgeprägte stimulatorische Wirkung als Amphetamin aufweist.

Weiter wurden die Substanzen **15** und **16** untersucht [23]. Sie sollten als Wirkstoffe in Analogie zu Ephedrin (siehe Kapitel 3.5) Verwendung finden. Die Autoren beschrieben diese Substanzen als aktive Bronchodilatatoren und verwiesen auf eine verstärkte Toxizität mit zunehmender Größe des *N*-Substituenten. Auf den gewünschten Effekt, die Erweiterung der Lungen, schienen diese Modifikationen wenig Einfluss zu haben. Alle untersuchten Derivate hatten nur einen marginalen Einfluss auf den Blutdruck von Hunden.

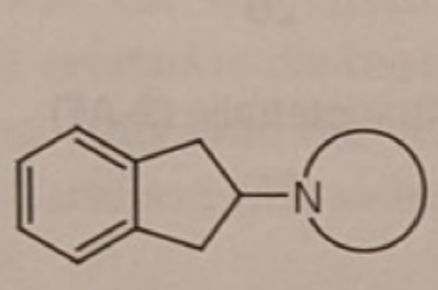
N-Substituierte 2-Aminoindane des Typs **17** und **18** wurden auf diverse pharmakologische Eigenschaften untersucht, beispielsweise als potenzielle Analgetika und Entzündungshemmer [22]. Dabei wurde beobachtet, dass einige der getesteten Verbindungen des Typs **17** den arteriellen Blutdruck in anästhesierten Hunden leicht erniedrigten. Die getesteten Verbindungen des Typs **17** waren inaktiv als Entzündungshemmer. Von weiteren Molekülen dieses Typs (**17** und **18**) wollte man wissen, ob sie eine neuropharmakologische Aktivität aufweisen. Dabei wurde vom entsprechenden Pyrrolidino-Derivat in Mäusen eine beachtliche amphetaminähnliche Wirkung festgestellt, dies bereits ab 3mg/kg. Wie die Autoren dies untersuchten, wurde nicht erwähnt. Interessant ist der strukturelle Vergleich zu den Derivaten des Prolintan-Typs (siehe Kapitel 3.2.1) sowie des Pyrovaleron-Typs (siehe α-Pyrrolidinopentiophenon oder α-PVP im Kapitel 3.5), bei dem eine Hemmung der Monoamin-Wiederaufnahme erzielt wird. Es ist nicht auszuschließen, dass die Strukturen **17**-**18** ähnliche pharmakologische Eigenschaften zeigen.



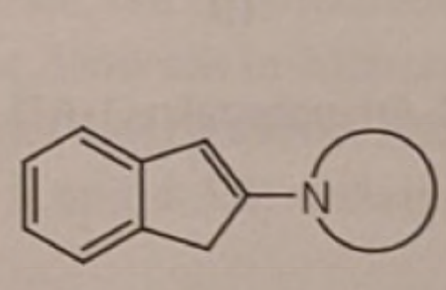
15



16



17



18

Die nächsthöheren benzannellierten alicyclischen Amine stellen die Aminotetraline dar. Hier sind ebenfalls zwei Positionen der Aminogruppe möglich und beide anfallenden Verbindungen sind chiral. 1-Aminotetralin (1-AT; **19**) wurde zusammen mit anderen benzannellierten alicyclischen Aminen (**1**, **3** und **34**) als Inhibitoren der PNMT getestet (*in vitro*) und erwies sich schwächer als das kleinere 1-AI (**3**) [7].

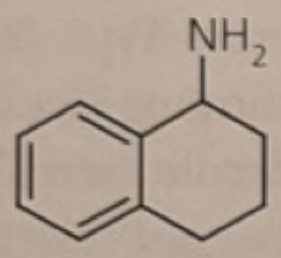
2-Aminotetralin (2-AT; **20**) zeigte in einer Lokomotionsstudie nur 10% der Aktivität von Amphetamin (Mäuse, i.p.) [1], jedoch konnte später die stimulierende Wirkung in Mäusen bis zu 8mg/kg nicht bestätigt werden ([24]; zusammengefasst in [26]). Unter den benzannellierten Verbindungen **14**, **20**, **35** und **36** substituierte 2-AT (**20**) in einer Drug-Discrimination-Studie an Ratten für Amphetamin am potentesten, es erwies sich als fast halb so aktiv wie Amphetamin [2].

Die Wirkung der Verbindungen **20**-**24** auf den Blutdruck wurde in Katzen und Ratten untersucht [27]. Für 2-AT (**20**) stellte man für beide untersuchten Tiere einen Blutdruckanstieg fest. Dieser Effekt nahm durch das Einführen von Substituenten mit zunehmender Größe am Stickstoff kontinuierlich bis hin zur Verbindung **24** ab. Weitere Untersuchungen zur Fähigkeit, Epinephrin zu blockieren, sowie zur Wirkung auf die Atmung lassen den Autor dieser Studie schließen, dass der Einfluss auf den Blutdruck durch das Ausschütten von Norepinephrin zustande kommt.

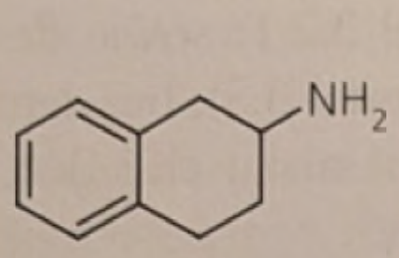
In einer Untersuchung aus dem Jahre 1973 ging man der Frage nach, inwiefern die einfache Struktur von 2-AT (**20**) Teile der LSD-Struktur nachahmen kann [28] (siehe dazu Kapitel 7.3.3.2 sowie 8.5.27.1).

2-AT (**20**) zeigte eine rund 50mal stärkere inhibitorische Eigenschaft auf das Enzym Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase (PNMT) als Amphetamin [5]. PNMT katalysiert den Transfer einer aktiven Methylgruppe von *S*-Adenosyl-L-methionin (SAM) auf Norepinephrin, woraus das Epinephrin (Adrenalin) entsteht (siehe auch Exkurs Naturstoffe).

Um die konformationellen Anforderungen für die Hemmung der Norepinephrin-Aufnahme zu untersuchen, verglichen *de Jong* et al. 2-AT (**20**) mit Amphetamin, α-Ethylphenethylamin (α-EPEA, siehe Kapitel 3.6) und 2-Amino-1,2-dihydronaphthalin (2-ADN; **25**) [29]. Amphetamin war ein potenter Inhibitor (siehe Kapitel 2.3.2), und das um ein C-Atom verlängerte α-Ethylphenethylamin erwies sich als deutlich weniger aktiv in seiner inhibitorischen Potenz. Die beiden Verbindungen 2-AT (**20**) und 2-ADN (**25**) zeigten eine mit der von Amphetamin nahezu identische Inhibition der Norepinephrin-Aufnahme [29].

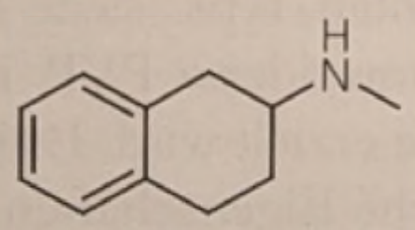


19

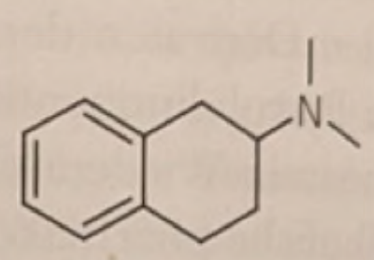


20

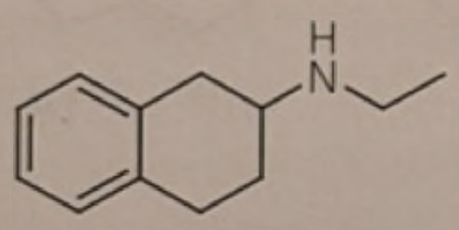
1-Aminotetralin (1-AT) 2-Aminotetralin (2-AT)



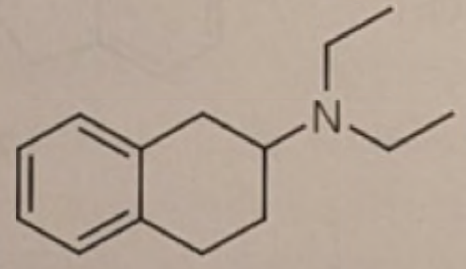
21



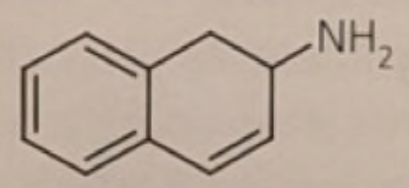
22



23



24

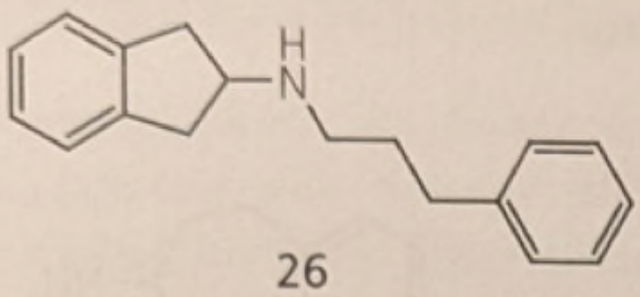


25

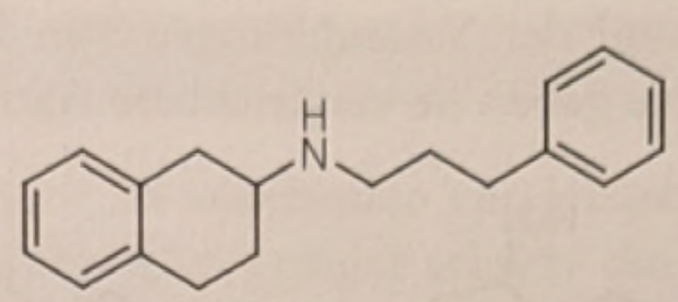
2-Amino-1,2-dihydronaphthalin (2-ADN)

In Mäusen stimulierte 2-ADN (**25**) die Lokomotion um drei Viertel weniger potent als (+)-Amphetamin [26]. Durch die Trennung der Enantiomere von 2-ADN (**25**) offenbarte sich, dass ausschließlich das (-)-*S*-Isomer für die Wirkung des Racemates verantwortlich ist. Eine spätere Studie bestätigte die gefundenen Resultate mit einer Diskriminationsstudie in Mäusen [24]. In diesem Test war 2-ADN (**25**) ein Viertel und 2-AT (**20**) ein Achtel so potent wie (+)-Amphetamin.

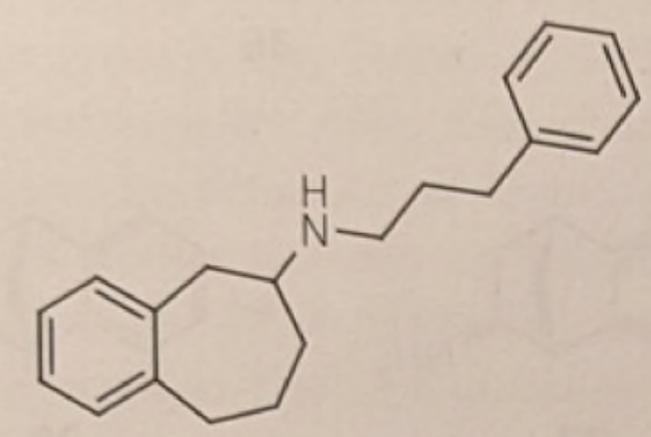
Glennon et al. synthetisierte und untersuchte eine Reihe von *N*-alkylierten Phenylalkylaminen (siehe Kapitel 3.1.1.2), um Liganden mit möglichst hoher Affinität zum Sigma-Rezeptor zu erhalten [30]. Dabei wurden auch rigide, benzannellierte Derivate (**26**-**29**) untersucht, die sich als potente Sigma-Liganden entpuppten. Verbindung **28** wies ein K_i= 7.9nM auf. Modifikationen am Aromaten veränderte die Affinitäten wenig, hingegen ist die Länge des „Linkers", der C-Kette vom Stickstoff zum Phenyl-Ring, bestimmend.



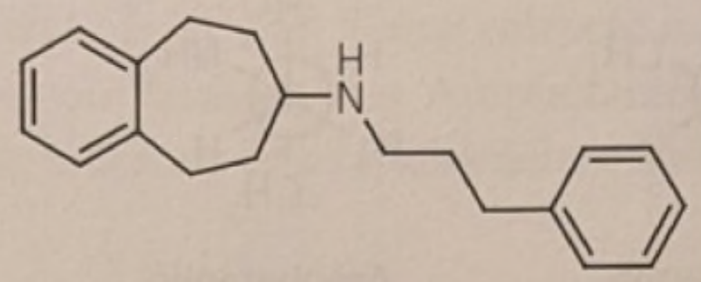
26



27

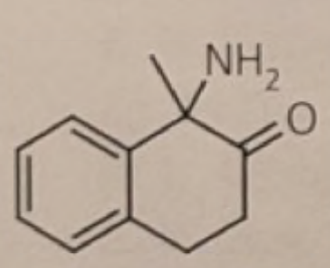


28

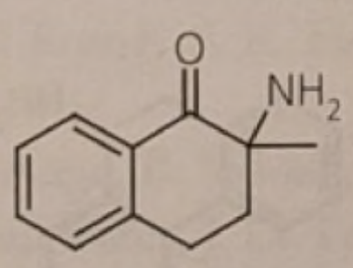


29

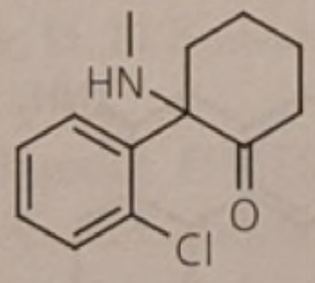
Die Verbindungen **30** und **31** wurden als konformationell eingeschränkte Analoga des Anästhetikums Ketamin (**32**, siehe auch Kapitel 3.12.4.1) synthetisiert und untersucht [31]. Die beiden Verbindungen **30** und **31** induzierten weder einen hypnoseartigen Zustand noch eine völlige Bewegungslosigkeit der Tiere, die auf anästhesierende oder dissoziative Wirkweise hindeuten könnten. Verbindung **31** verstärkte die motorische Aktivität in Mäusen, wohingegen Verbindung **30** diese verminderte. Aufgrund der verstärkten Lokomotion kann spekuliert werden, dass **31** die Struktur von Cathinon (**33**, siehe auch Kapitel 3.5) teilweise nachahmt.



30

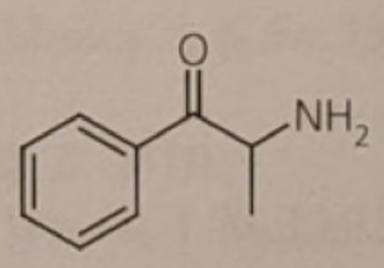


31



32

Ketamin



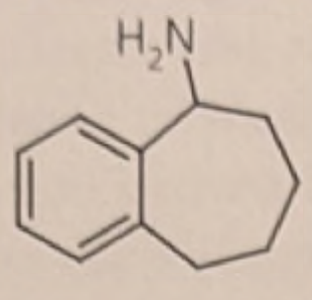
33

Cathinon

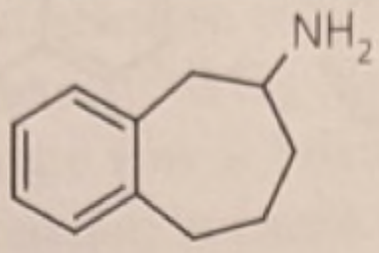
Die nächstgrößeren Derivate sind die Benzocycloheptene. Die Substanz **34** wurde auf die Hemmung der PNMT untersucht [7]. Die Verbindungen **35** und **36** vermochten in einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten nicht für Amphetamin zu substituieren [2].

Auch verbrückte sowie weiter verbundene Ringsysteme wurden untersucht. Inspiriert durch die zwei extremsten Konformere von Amphetamin (*gauche*- und *anti*-Stellung des Aromaten zur Aminogruppe) untersuchten *Burn* et al. die Effekte der *endo*- und *exo*-Isomere von 2-Aminobenzonorbornen (**37** und **38**) [32]. Die jeweiligen unsubstituierten Amine sowie Mono- und Dimethyl-Derivate von **37** und **38** wurden als indirekt wirkende symphatomimetische Agenzien beschrieben, was mit einer Wirkung an Monoamintransportern (Blockierung und *Reverse transport*) gleichzusetzen ist. Die Autoren erklären diese

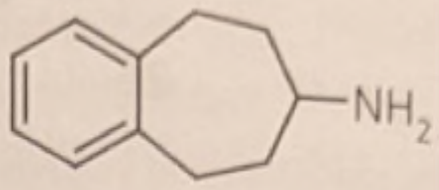
Effekte aufgrund der Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz. Für die beiden primären Amine gaben sie vergleichbare Aktivität an.



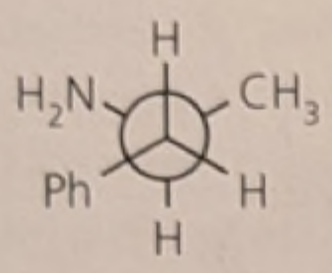
34



35

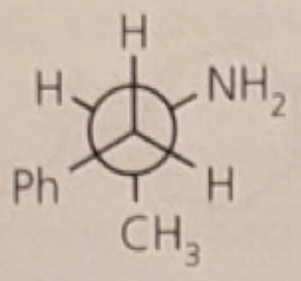


36



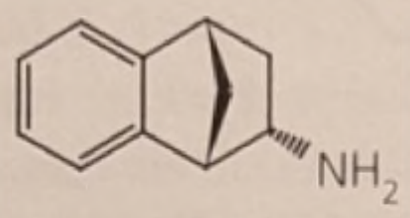
Amphetamin

gauche



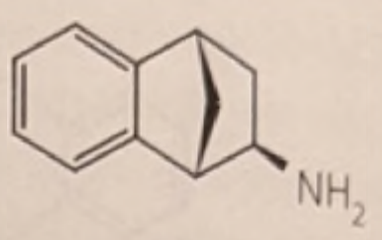
Amphetamin

anti



37

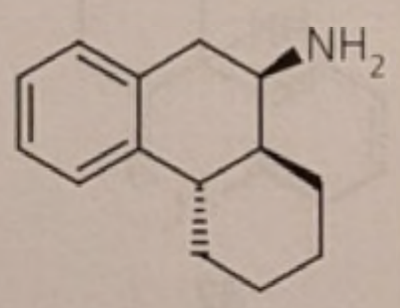
endo



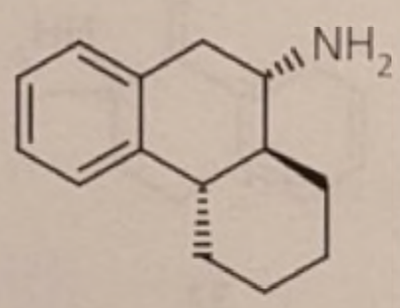
38

exo

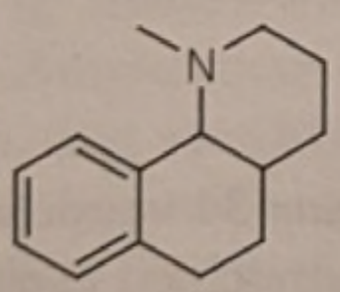
Motiviert durch die noch komplexere Rigidisierung von Amphetamin, wurde von *Nelson* und *Sherwood* die Synthese der beiden Moleküle **39** und **40** beschrieben [33]. Bei Dosen von 25mg/kg (i.p. Maus) wurde keine Erhöhung der motorischen Aktivität beobachtet, wie sie typischerweise von Amphetamin bei bereits 1mg/kg beobachtet werden kann. Ein paar weitere Verbindungen mit diversen Ringsystemen (**41**-**44**) sind von *Smissman* et al. untersucht sowie synthetisch beschrieben worden. In Ratten erzeugten **43** und **44** eine Katalepsie [34]. Weitere Rigidisierungen wurden mit **45** und **46** unternommen [35]. Diese Verbindungen senkten die motorische Aktivität in Mäusen.



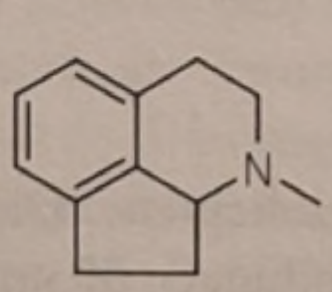
39



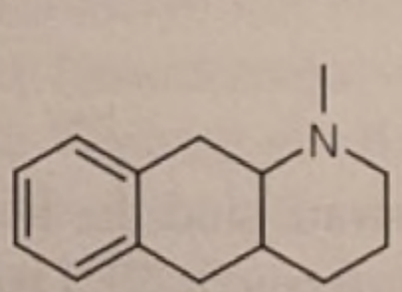
40



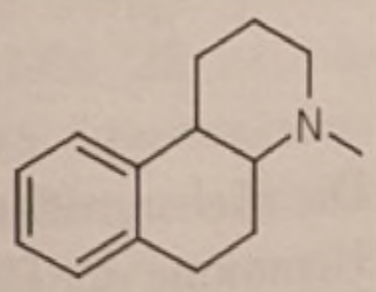
41



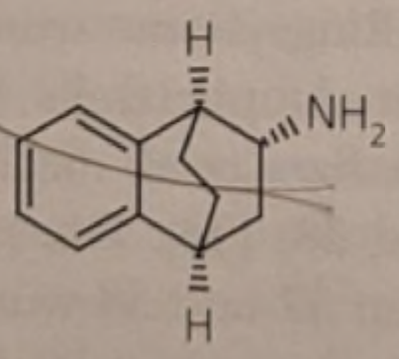
42



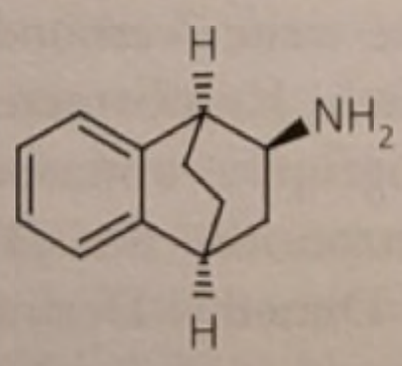
43



44



45



46

Zusammenfassung

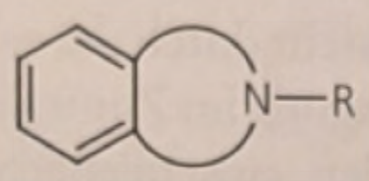
Aus der Substanzklasse der benzannellierten Cycloalkylamine entspringen mindestens zwei therapeutisch wertvolle Substanzen, die mehr oder weniger selektiv die MAO-A und MAO-B irreversibel hemmen. Dazu zählen Rasagilin (**10a**) und Ladostigil (**12**), denen neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben werden. Zudem wirken sie neurodegenerativen Krankheiten entgegen. Eine Reihe von rigiden Analoga (z.B. **1**, **3**, **19**, **20**, **34**) wurde auf die Fähigkeit hin geprüft, das Enzym PNMT zu hemmen. Dessen Hemmung unterbindet die Epinephrin-Synthese im ZNS. Der pharmakologische Nutzen dieser Inhibition bleibt bis anhin ungeklärt. Im Vergleich zu Amphetamin zeigte 2-AT (**20**) 50mal stärkere inhibitorische Eigenschaften. Einige Substanzen wurden als rigide Analoge von Amphetamin untersucht (z.B. 2-AI; **14**, 2-AT; **20**, 2-ADN; **25**), wobei alle Derivate *in vivo* schwächer wirksam waren (Drug-Discrimination-Studie, Lokomotion).

Literatur

[1] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[2] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck, J. D. McKenney. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1984**, *21*, 895.
[3] C. L. Border, D. J. Craik, B. P. Shehan. *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 222.
[4] S. Sun, E. R. Bernstein. *J. Am. Soc.* **1996**, *118*, 5086.
[5] G. L. Grunewald, K. M. Markovich, D. J. Sall. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2191.
[6] R. Okazaki, M. Ooka, N. Tokitoh, N. Inamoto. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 180.
[7] R. W. Fuller, B. W. Roush, S. K. Hemrick, H. D. Snoddy, B. B. Molloy. *Life Sci.* **1978**, *22*, 1421.
[8] D. L. Wong, A. Lesage, B. Siddall, J. W. Funder. *FASEB J.* **1992**, *6*, 3310.
[9] C. L. Gee, N. Drinkwater, J. D. Tyndall, G. L. Grunewald, Q. Wu, M. J. McLeish, J. L. Martin. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4845.
[10] J. A. Skorcz, J. E. Robertson. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 255.
[11] R. F. Jenny, K. Schenker. Verfahren zur Herstellung von neuen Cyclobutenderivaten. CH485647, 1970.
[12] A. S. Horn, S. H. Snyder. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1972**, *180*, 523.
[13] C. F. Heubner, E. M. Donoghue, A.J. Plummer, P. A. Furness. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 830.
[14] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth. *Medizinische Chemie: Targets und Arzneistoffe.* Deutscher Apotheker Verlag: Stuttgart, D, 2005.
[15] S. Mandel, O. Weinreb, T. Amit, M. B. Youdim. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **2005**, *48*, 379.
[16] S. Tazik, S. Johnson, D. Lu, C. Johnson, M. B. Youdim, C. A. Stockmeier, X. M. Ou. *Neurotox. Res.* **2009**, *15*, 284.
[17] US Food and Drug Administration. FDA Approves the First Treatment for Dementia of Parkinson's Disease. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108680.htm

[18] P. Camps, D. Munoz-Torrero. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 11.
[19] K. Palmer, L. Fratiglioni, B. Winblad. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* **2003**, *179*, 14.
[20] J. Sterling, Y. Herzig, T. Goren, N. Finkelstein, D. Lerner, W. Goldenberg, I. Miskolczi, S. Molnar, F. Rantal, T. Tamas, G. Toth, A. Zagyva, A. Zekany, J. Finberg, G. Lavian, A. Gross, R. Friedman, M. Razin, W. Huang, B. Krais, M. Chorev, M. B. Youdim, M. Weinstock. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5260.
[21] M. Weinstock, C. Bejar, R. H. Wang, T. Poltyrev, A. Gross, J. P. Finberg, M. B. Youdim. *J. Neural Transm. Suppl.* **2000**, 157.
[22] R. Solomons, J. Sam. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1330.
[23] N. Levin, B. E. Graham, H. G. Koloff. *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 380.
[24] R. Oberlender, D. E. Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 581.
[25] http://www.erowid.org
[26] B. A. Hathaway, D. E. Nichols, M. B. Nichols, G. K. Yim. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 535.
[27] J. N. Pennefather. *J. Pharm. Pharmacol.* **1968**, *20*, 856.
[28] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols, D. B. Rusterholz. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 804.
[29] A. P. de Jong, S. W. Fesik, A.Makriyannis. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1438.
[30] R. A. Glennon, A. M. Ismaiel, D. Smith, M. Yousif, M. el-Ashmawy, J. L. Herndon, J. B. Fischer, K. J. Howie, A. C. Server. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1855.
[31] D. J. Yang, J. N. Davisson. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1361.
[32] P. Burn, P. A. Crooks, B. L. Ratcliffe, J. M. H. Rees. *J. Pharm. Pharmacol.* **1980**, *32*, 87.
[33] W. L. Nelson, B. E. Sherwood. *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*.
[34] E. E. Smissman, S. el-Antably, L. W. Hedrich, E. J. Walaszek, L. F. Tseng. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 109.
[35] G. L. Grunewald, J. A. Ruth, T. R. Kroboth, B. V. Kamdar, P. N. Patil, K. N. Salman. *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 920.

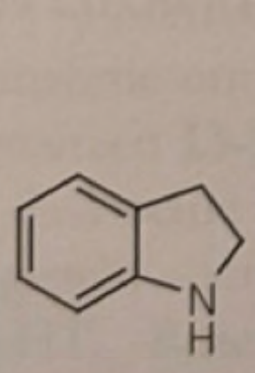
3.14. Benzannellierte Azacycloalkane



Das Einbetten des Stickstoffs in den benzannellierten Alicyclus ergibt eine immense Anzahl von Verbindungen. Die in der Natur äußerst weit verbreiteten Indol-, Tetrahydrochinolin- sowie Tetrahydroisochinolin-Derivate geben davon Zeugnis. Das Gebiet ist eindeutig zu umfassend, als dass es hier angemessen behandelt werden könnte, und hat daher eine Abhandlung in eigenständigen Büchern verdient. Deshalb sollen von den genannten Klassen nur wenige, chemisch einfache Strukturen behandelt werden. Eine kleine Übersicht ist auch im Exkurs Naturstoffe zu finden.

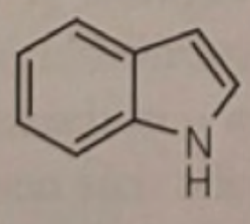
3.14.1. Indolin- und Indol-Derivate

Das Verbinden der Alkylamin-Seitenkette mit einem Benzen-Ring wurde im vorhergehenden Kapitel (3.13) mit diversen Positionen besprochen, ausser mit dem Stickstoff selbst. Man gelangt hier aber in eine völlig neue Substanzklasse, nämlich zu den Indolin-Derivaten (**1**), die nach Oxidation den aromatischen Heterocyclus Indol (**2**) bilden. Da die Lonepair-Elektronen des Indol-Stickstoffs zur Aufrechterhaltung seiner Aromatizität benötigt werden, kann Indol eher deprotoniert, als protoniert werden. Das heißt, dass der Stickstoff anders als bei den Phenethylaminen nicht basisch ist. Die basische Funktion übernimmt in solchen Verbindungen oft ein zweiter, meist mit zwei Kohlenstoff-Atomen vom Indol-Gerüst entfernter Stickstoff, woraus man Tryptamin (**3**) und seine Derivate erhält.



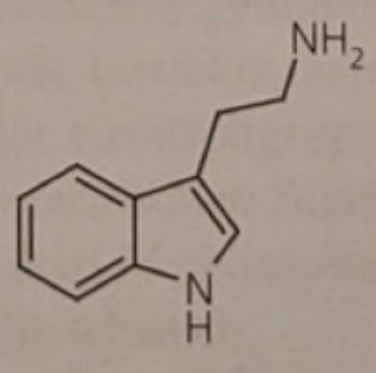
1

Indolin



2

Indol

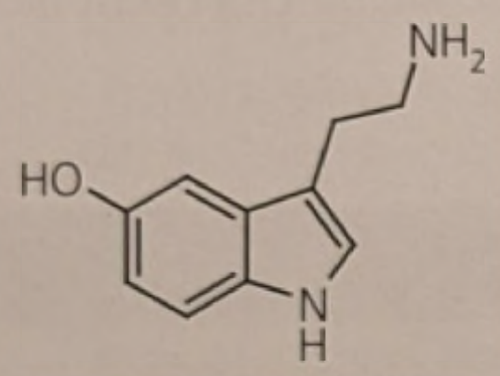


3

Tryptamin

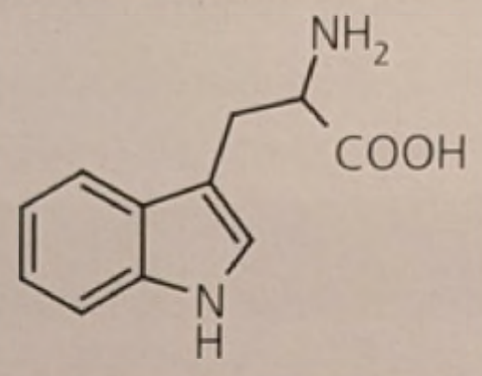
Vorneweg sei gesagt, dass dem Tryptamin (**3**) und dem Serotonin (**4**) sowie deren spannenden Derivaten in diesem Buch aus konzeptionellen Gründen nicht angemessen Rechnung getragen werden kann. Seit den ersten in Pubmed erfassten Publikationen (1948) wurden Serotonin (**4**), seine Rezeptoren und dessen Transporter überaus intensiv erforscht; dabei erschienen bis Ende 2012 über hunderttausend (120 000 !) Publikationen mit dem Stichwort

Serotonin. Der Name dieses biogenen Amins leitet sich von seiner Wirkung auf den Blutdruck ab: als Komponente des *Ser*ums, das den *Ton*us (Spannung) der Blutgefäße reguliert. Das biogene Amin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) genannt, fungiert als Gewebshormon und Neurotransmitter; man findet es im Zentralnervensystem, Darmnervensystem, Herz-Kreislauf-System und im Blut. Es entsteht durch die essenzielle Aminosäure Tryptophan (**5**). Serotonin (**4**) hat auf die Signalübertragung im Zentralnervensystem einen sehr bedeutenden Einfluss und ist für unser Wohlbefinden, einschließlich der Regulierung von Schlaf, Appetit, Stimmung, Aggression und Wahrnehmung, mitverantwortlich. Die mindestens 14 bis heute gefunden Serotonin-Rezeptoren sind in sieben Familien eingeteilt: 5-HT_1 bis 5-HT_7. Dabei existieren verschieden Subtypen. Bekannte Antidepressiva (siehe Exkurs Antidepressiva), aber auch Medikamente gegen andere mentale Störungen regulieren den Serotoninhaushalt im Gehirn. Mehr zur Bedeutung der Serotonin-Rezeptoren ist im Kapitel 8.5.1 zu finden. Melatonin (**6**), das *in vivo* aus Serotonin (**4**) entsteht, steuert unter anderem wesentlich den Schlaf-Wach-Rhythmus.



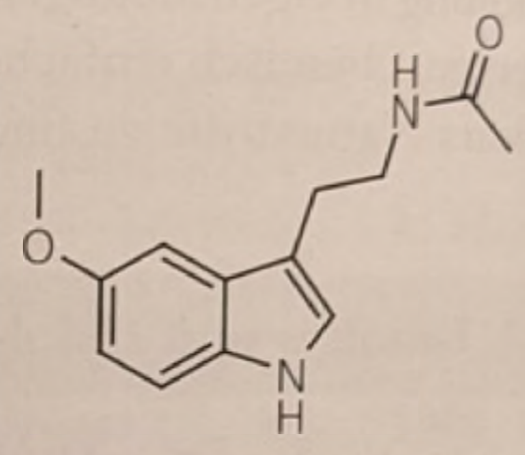
4

Serotonin



5

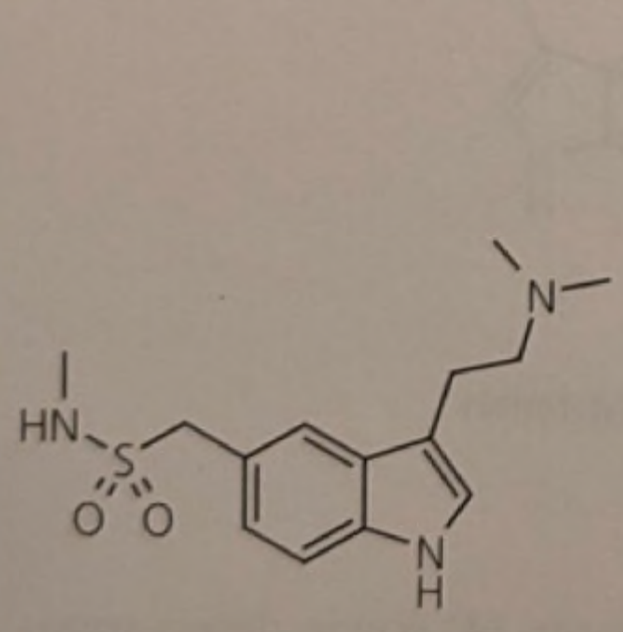
Tryptophan



6

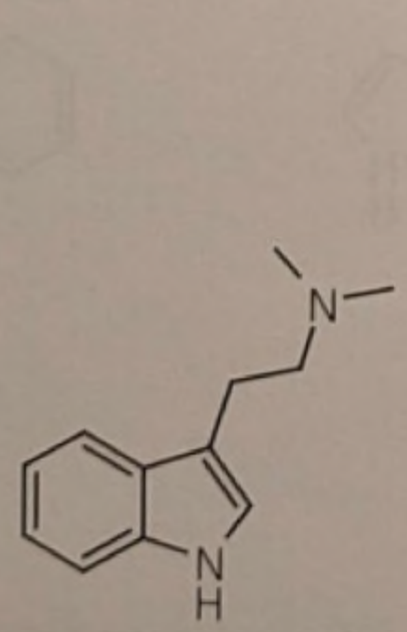
Melatonin

Andere Medikamente, wie Sumatripan (**7**), besitzen selber die Tryptamin-Grundstruktur, die auch in der Natur mit psychoaktiven Stoffen wie DMT (**8**) oder Psilocin (**9**) verbreitet ist. Eine kurze Übersicht ist im Exkurs Naturstoffe zu finden. Es entstanden auch etliche teilweise hochpotente synthetische Psychedelika wie das Ergolin LSD (**10**). Psychedelisch wirksame Tryptamine und Ergoline greift das Standardwerk *TiHKAL* von *Shulgin* und *Shulgin* auf [1].



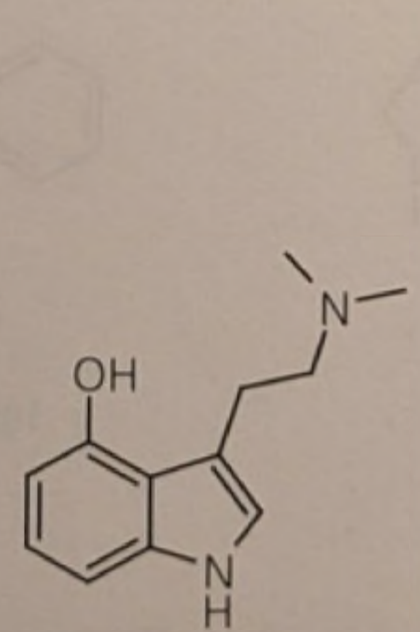
7

Sumatripan



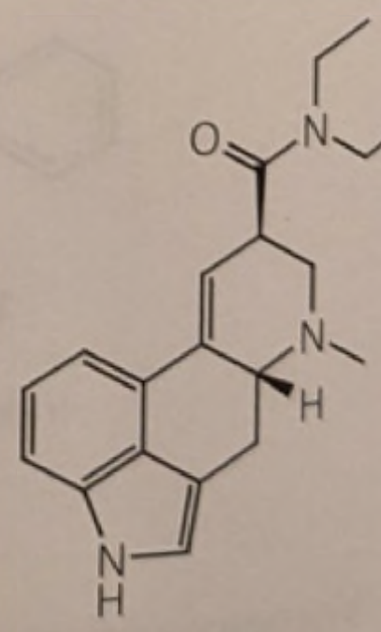
8

DMT



9

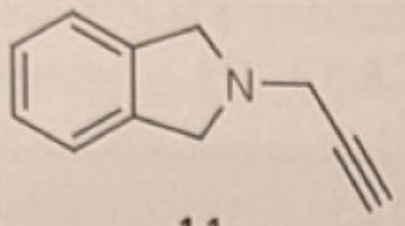
Psilocin



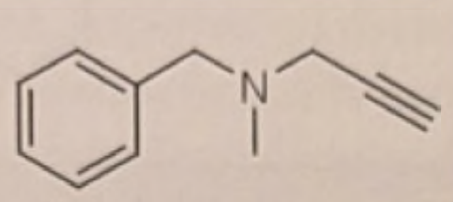
10

LSD

Das Isoindolin-Derivat **11** wird durch formelles Cyclisieren von Pargylin (**12**, Monoaminoxidase-Hemmer, siehe auch Exkurs Aminoxidase) erhalten und wurde synthetisch beschrieben [2].



11

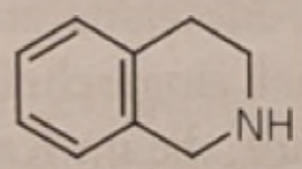


12

Pargylin

3.14.2. Tetrahydroisochinoline

Zu den benzannellierten Azacycloalkanen kann man auch die Tetrahydroisochinoline (TIQ), mit der Grundstruktur **13** zählen. Eine Vorstellung der Vielfältigkeit dieses Systems kann im Exkurs Naturstoffe gewonnen werden. Hier werden nur einige TIQ diskutiert, die gewisse Ähnlichkeit zur Struktur von Amphetamin (Kapitel 2), bzw. Methamphetamin (Kapitel 3.1.1.1) haben. Ein Entscheidungskriterium war zudem, welche biologischen Daten zusammengetragen wurden, und das Feld wurde bewusst eng gesteckt.

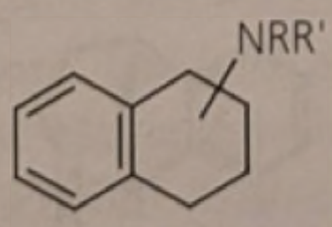


13

Tetrahydroisochinolin
(TIQ)

Von einigen wenigen TIQ-Derivaten wurde die lokomotorische Aktivität bestimmt [3]. Bei Dosen, wo (+)-Methamphetamin (MA, 2mg/kg) in Mäusen gegenüber der Kontrollgruppe eine Zunahme um über 600% der Bewegungsaktivität bewirkte, erreichten die untersuchten Substanzen **13**-**16** (Tabelle 1) weniger als 80% der Kontrollgruppe, woraus sich schließen lässt, dass keine signifikante Erhöhung der lokomotorischen Stimulation erfolgt. Verbindung **15** gleicht – strukturell betrachtet – am ehesten dem Methamphetamin. Die Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor erwiesen sich allesamt als sehr schwach.

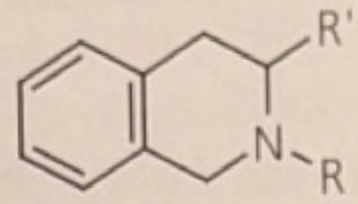
Generell, so formulieren es die Autoren der Studie, erwiesen sich die Aminotetraline (**17**; siehe auch Kapitel 3.13) aktiver als die entsprechenden TIQ. Demnach gibt es keine Hinweise, dass die TIQ-Konformation für die lokomotorische Aktivität von Amphetamin-Derivaten wichtig ist [3].



17

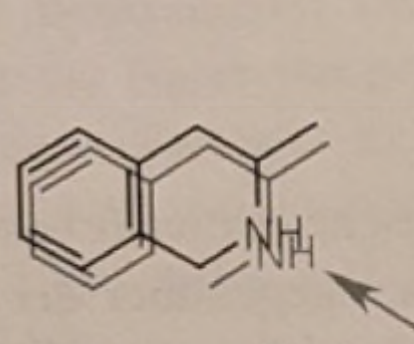
Aminotetraline

Tabelle 1. Wirkung verschiedener Tetrahydroisochinolin-Strukturen auf die Lokomotion von Mäusen [3].

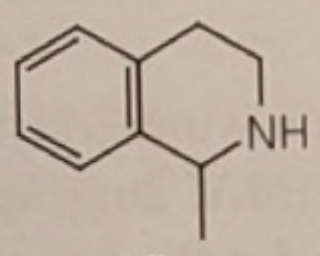


Verbindung	R	R'	Lokomotorische Aktivität
	H	H	inaktiv bis 2 mg/kg
13	Me	H	inaktiv bis 2 mg/kg
14	H	Me	inaktiv bis 2 mg/kg
15	Me	Me	inaktiv bis 2 mg/kg
16	-	-	aktiv ab 0.5 mg/kg
(+)-Methamphetamin			

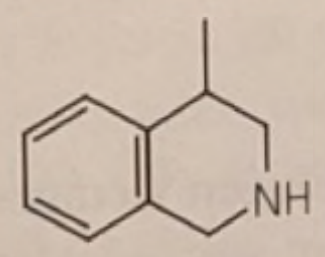
Zusammen mit anderen substituierten TIQ wurde das einfachste TIQ (**13**) von *Sall* und *Grunewald* auf die Hemmung der Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase (PNMT, siehe auch Kapitel 3.13) geprüft [4]. Das Enzym PNMT fungiert in Kombination mit *S*-Adenosylmethionin (SAM) im Körper an unterschiedlichen Stellen als Methylgruppen-Überträger und konvertiert so beispielsweise Norepinephrin (Noradrenalin) zu Epinephrin (Adrenalin). Mit dem Ziel, weitere PNMT-inhibierende Moleküle zu finden, synthetisierten *Grunewald* und seine Mitarbeiter weitere konformationell eingeschränkte Benzylamine bzw. TIQ (**15**, **18**-**25**) [5] sowie benzannellierte Cycloalkylamine, die im Kapitel 3.13 beschrieben sind. Als einzige Verbindung zeigte 3-Methyl-TIQ (**15**, K_i= 3.0μM) eine stärkere PNMT-Inhibition als TIQ (**13**, K_i= 10.3μM). Neben der Struktur **15** enthält auch **23** die Methamphetamin-Substruktur.



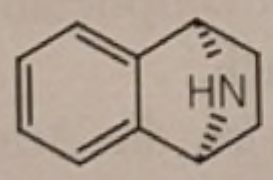
15 Methamphetamin



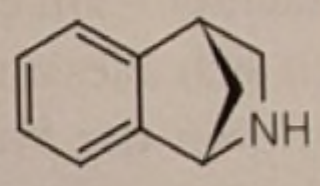
18



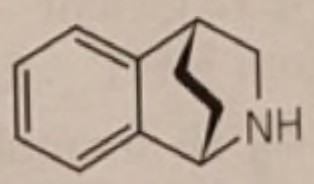
19



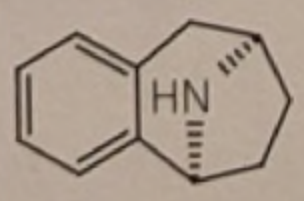
20



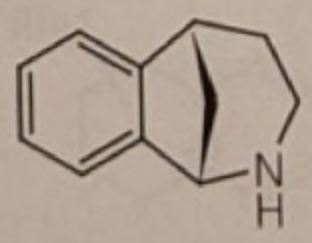
21



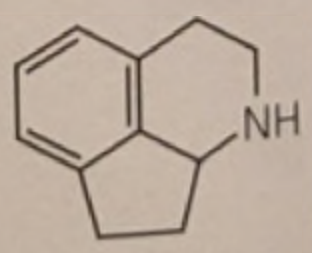
22



23

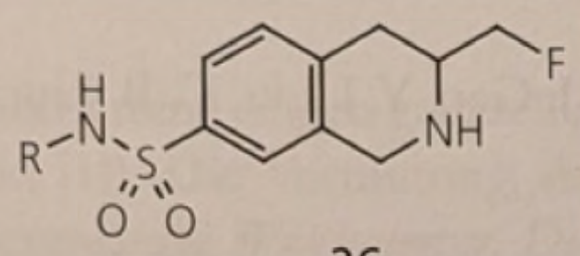


24



25

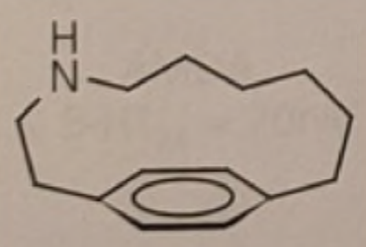
In ihrer Studie zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen kommen sie zusammenfassend zum Schluss, dass konformationell relativ freie Isomere die Aktivität der ursprünglich untersuchten Benzylamine verstärken. Aus der Überbrückung vom Typ **20**-**24** resultiert allerdings ein vollständiger Verlust der PNMT-Inhibition durch negative sterische Interaktion mit dem aktiven Zentrum des Enzyms [5]. Obwohl oder wahrscheinlich gerade, weil die Funktion von Epinephrin im Gehirn bis heute unklar bleibt, forschten *Grunewald* und seine Mitarbeiter weiter und entdeckten mit der Struktur **26** (R: H, div. Alkylreste) neue, potente und selektive PNMT-Inhibitoren, welche die ZNS-Epinephrin-Biosynthese mit einem K_i im nanomolaren Bereich hemmen [6] (für die zahlreichen Arbeiten auf diesem Forschungsgebiet siehe [7]). PNMT-Inhibitoren könnten möglicherweise zur Behandlung von Angina Pectoris, Herzinfarkt oder Angststörungen dienen [9].



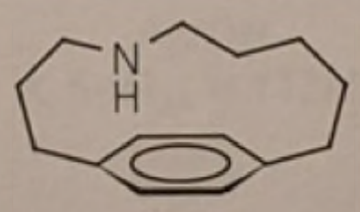
26

3.14.3. Cyclophane

Die Verbindungen **27** und **28** sind „exotische" Phenylalkylamine, die in einem überbrückten Ringsystem die beiden para-Positionen eines Aromaten einbinden. Derartige Substanzen werden Paracyclophane genannt. Im Tierversuch verursachte 4-Azapara[9]cyclophan (**28**) eine Erweiterung der Pupillen, ohne dabei symphatomimetische oder anticholinergische Anzeichen zu äussern [8]. Im Kapitel 7.3.6 ist ein [2.2]Paracyclophan beschrieben.



27



28

Zusammenfassung

Mit den Tryptaminen, Ergolinen und Tetrahydroisochinolinen könnte eine praktisch unermessliche Anzahl von pharmakologisch interessanten Verbindungen in die Gruppe der benzannellierten Azacycloalkane gehören. Da diese Substanzen jedoch eigenständige Substanzklassen bilden, wurde hier nur eine kleine Anzahl an Verbindungen erwähnt. Das rigidisierte Amphetamin- oder Methamphetamin-Analogon **15** erwies sich im Lokomotionstest an Ratten als völlig wirkungslos. Einige TIQ-Derivate haben sich als PNMT-Hemmstoffe entpuppt, ein therapeutischer Nutzen ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

Literatur

[1] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *TiHKAL - The Continuation.* Transform Press: Berkeley, CA, 1997.

[2] J. L. Neumeyer, U. V. Moyer, J. E. Leonard. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 450.

[3] L. Malmusi, M. Dukat, R. Young, M. Teitler, N. A. Darmani, B. Ahmad, C. Smith, R. A. Glennon. *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 400.

[4] D. F. Sall, G. L. Grunewald. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2208.

[5] G. L. Grunewald, D. J. Sall, J. A. Monn. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 433.

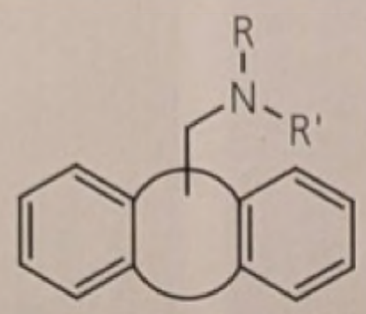
[6] G. L. Grunewald, F. A. Romero, K. R. Criscione. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1806.

[7] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed

[8] K. E. Opheim, A. P. Roszkowski, M. B. Wallach, I. T. Harrison. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 480.

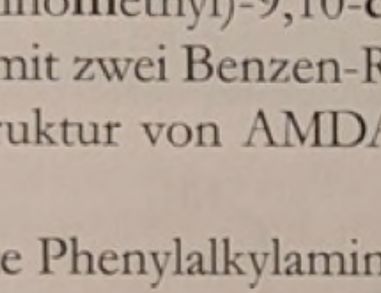
[9] Q. Q. Hou, J. H. Wang, J. Gao, Y. J. Liu, C. B. Liu. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1824*, 533.

3.15. AMDA und Abkömmlinge



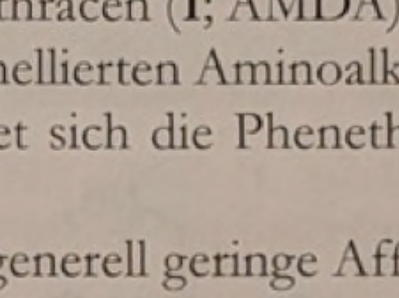
Das Derivat 9-(**A**mino**m**ethyl)-9,10-**d**ihydro**a**nthracen (**1**; AMDA) steht exemplarisch für Substanzen, die einen mit zwei Benzen-Ringen annellierten Aminoalkyl-Alicyclus aufweisen. In der chemischen Struktur von AMDA (**1**) findet sich die Phenethylamin-Grundstruktur wieder.

Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine zeigen generell geringe Affinitäten zu den 5-HT_2-Rezeptoren (zusammengefasst in [1]). Die Vermutung, dass ein zweiter aromatischer Ring die Affinität steigern könnte, veranlasste *Westkaemper*, *Dukat* und *Glennon*, diverse computerbasierte Strukturberechnungen zu tätigen [2]. Daraus entstanden neue Ideen, welche schließlich zur Entdeckung von AMDH (5-**A**mino**m**ethyl-10,11-**d**ihydro-5*H*-dibenzo[a,d]-cyclo**h**eptadien, **2**) führte. Es zeigte zum [^{3}H]Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptor eine ordentliche Affinität (K_i= 112nM).



1

AMDA
K_i 5-HT_{2A} = 20nM



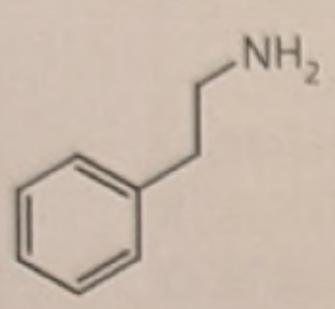
2

AMDH
K_i 5-HT_{2A} = 112nM

Diese neue Leitstruktur führte zu einer umfassenden Struktur-Affinitäts-Studie, welche die Wichtigkeit des zweiten Aryl-Rings und die geometrische Beziehung zwischen den beiden aromatischen Ringen untersuchte [3, 4]. Der Review-Artikel von *Westkaemper* und *Glennon* präsentiert das minutiöse Untersuchen der strukturellen Erfordernisse dieser Ligand-Klasse, an welchem nachstehend weitgehend festgehalten wird [1]. Soweit nicht anders vermerkt, sind alle folgenden angegebenen Affinitäten unterhalb der Strukturen K_i-Werte, die aus Bindungsstudien mit [^{3}H]Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren ermittelt wurden.

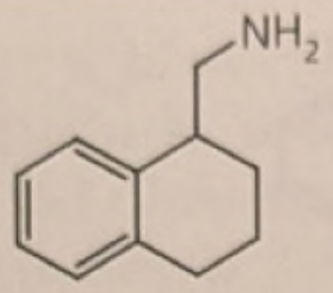
Die Strukturen **3-8** sind jeweils Teilelemente vom nach AMDH (**2**) entdeckten AMDA (**1**, K_i= 20nM), einem potenten und selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptor Antagonist [3]. Es fällt auf, dass keines dieser Derivate auch nur näherungsweise die Affinität zum [^{3}H]Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptor von AMDA (**1**) erreicht. Es muss demzufolge nicht nur durch die postulierte Präsenz eines zweiten Aryl-Teils, sondern zusätzlich durch die spezielle Geometrie der beiden Aryl-Teile zueinander und zur Seitenkette eine hohe Affinität mit AMDA (**1**) erreicht

werden (Abb. 1) [1]. Die beiden Tricyclen **7** und **8** weisen deutlich geringere Affinitäten auf, als AMDA (**1**) und AMDH (**2**). Somit kann kein beliebiger Tricyclus verwendet werden [1].



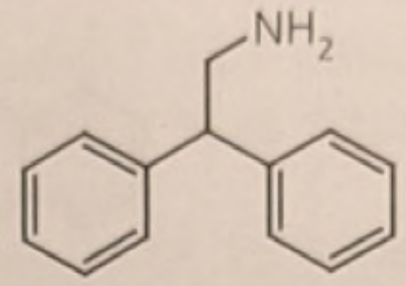
3

K_i 5-HT$_{2A}$ = 16800nM



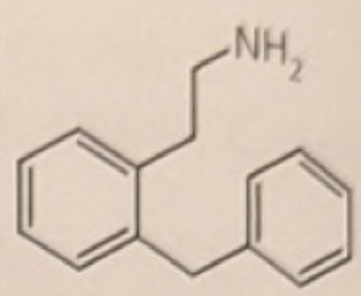
4

K_i 5-HT$_{2A}$ >10000nM



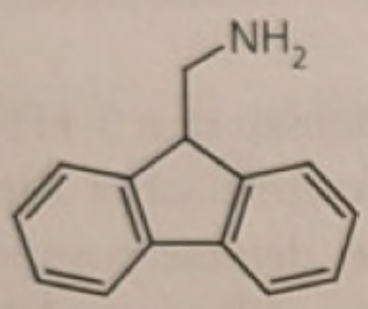
5

K_i 5-HT$_{2A}$ = 4600nM



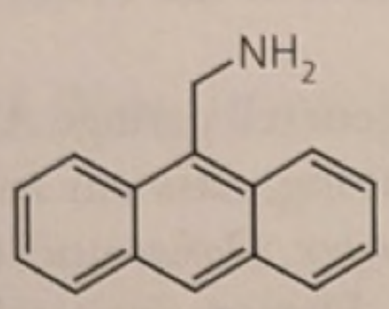
6

K_i 5-HT$_{2A}$ = 1800nM



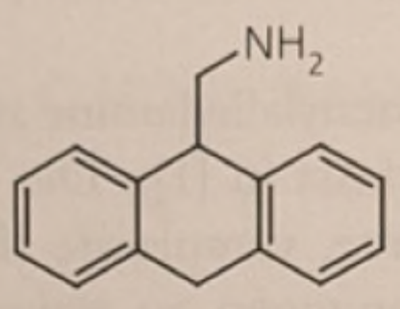
7

K_i 5-HT$_{2A}$ = 5500nM



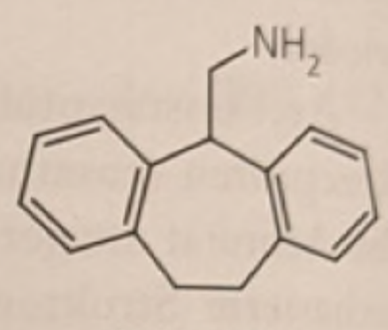
8

K_i 5-HT$_{2A}$ = 2300nM



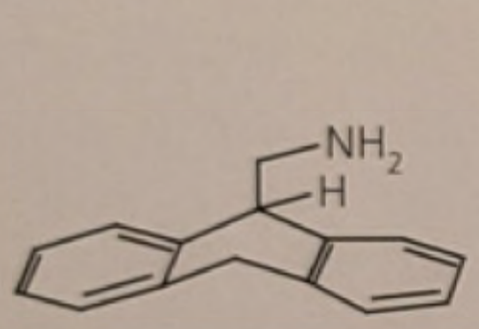
1 (AMDA)

K_i 5-HT$_{2A}$ = 20nM



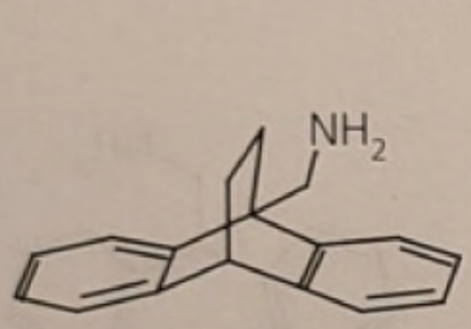
2 (AMDH)

K_i 5-HT$_{2A}$ = 112nM



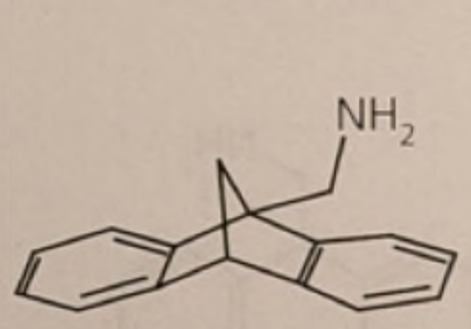
1 (AMDA)

K_i 5-HT$_{2A}$ = 20nM



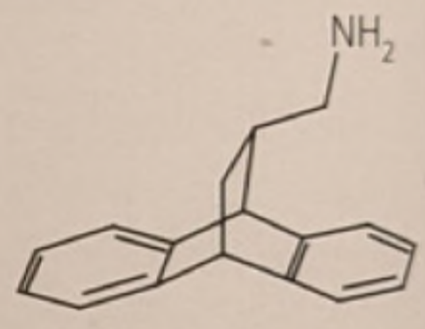
9

K_i 5-HT$_{2A}$ = 770nM



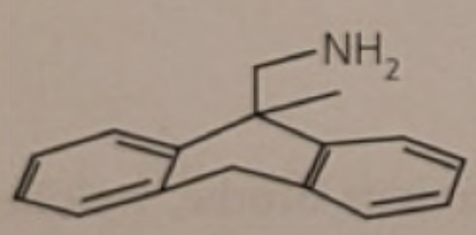
10

K_i 5-HT$_{2A}$ = 6780nM



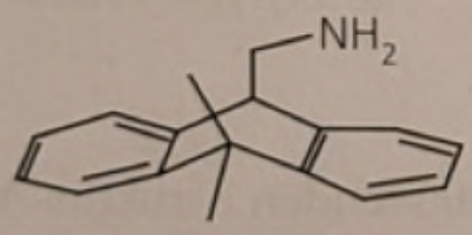
11

K_i 5-HT$_{2A}$ = 9530nM



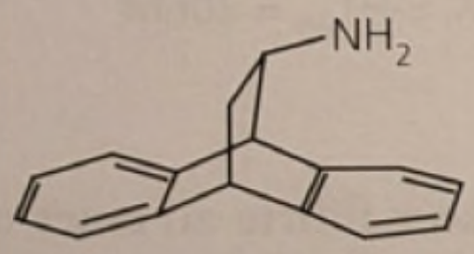
12

K_i 5-HT$_{2A}$ = 65nM



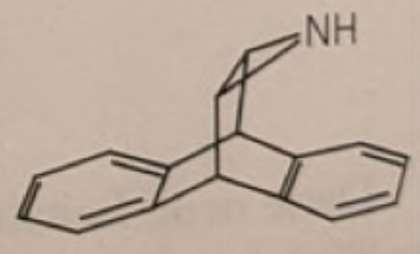
13

K_i 5-HT$_{2A}$ = 330nM



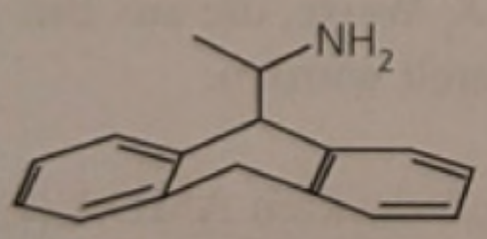
14

K_i 5-HT$_{2A}$ > 10000nM



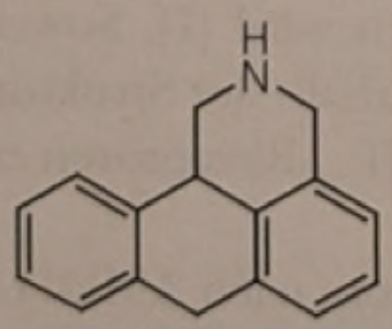
15

K_i 5-HT$_{2A}$ > 10000nM



16

K_i 5-HT$_{2A}$ = 193nM



17

K_i 5-HT$_{2A}$ = 296nM

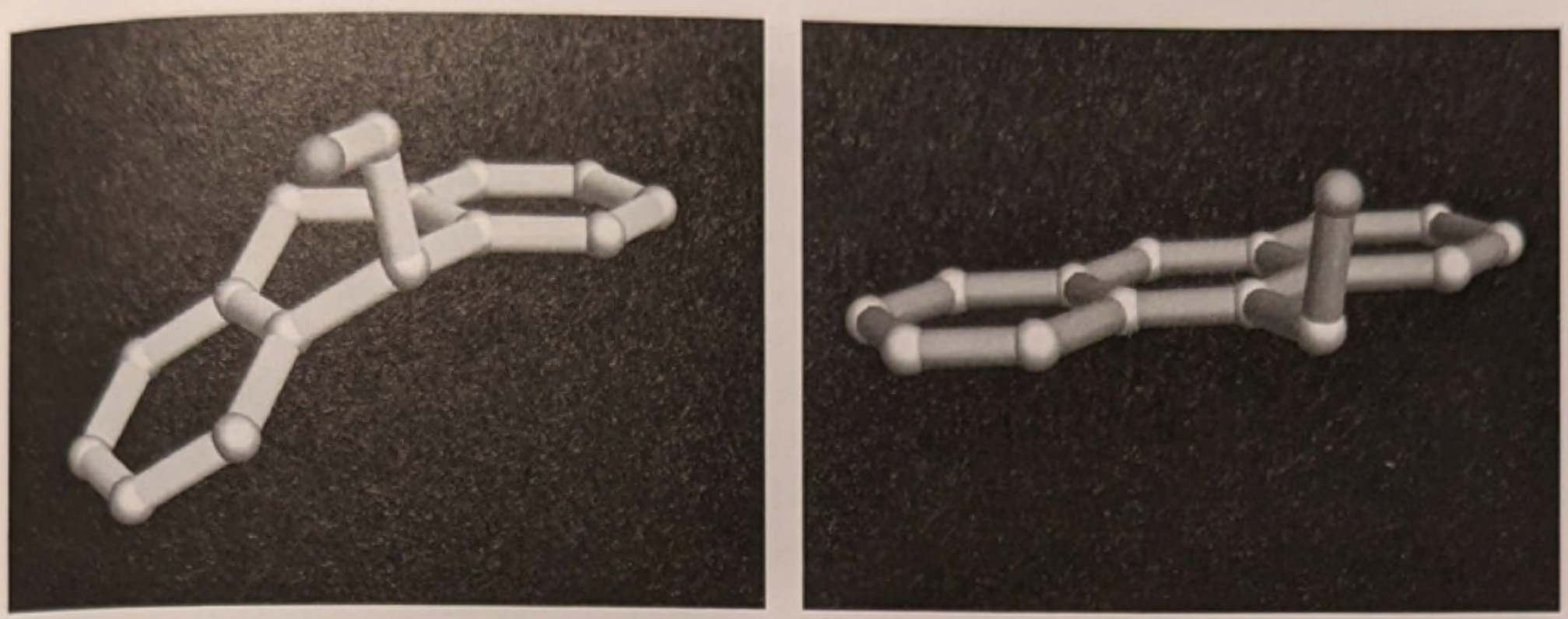


Abb. 1. Räumliche Anordnung des signifikant gewinkelten AMDA (**1**, *exo*-Konformation, links) sowie des planaren 9-Aminomethylanthracen (**8**, rechts). Optimiert mit der Force-Field-Methode im Programm Moloc [5-7].

AMDA (**1**) weist ein signifikant gefaltetes trizyklisches System mit einer freien Rotation um die Aminomethyl-Bindung auf (Abb. 1). Die rigidisierten Strukturen **9-17** weisen unterschiedliche Faltwinkel (~111-174°) sowie unterschiedlich eingeschränkte Rotationsfreiheiten der Aminomethyl-Einheit auf [1].

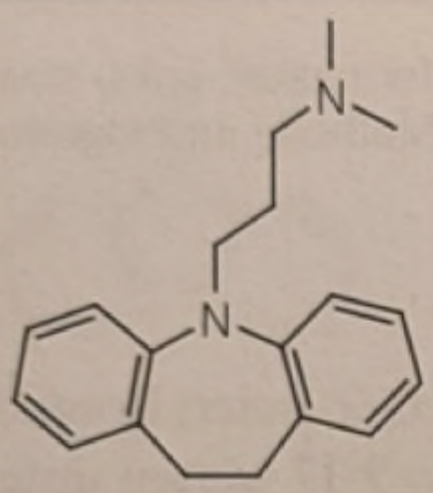
Es wurde keine quantitative Beziehung (linear oder parabolisch) zwischen der Affinität und irgendeinem geometrischen Parameter gefunden, und so ist nicht bekannt, ob AMDA (**1**) den optimalen Faltwinkel aufweist; lediglich eine bemerkenswerte Sensitivität gegenüber kleinen strukturellen Änderungen konnte festgestellt werden. Die Interpretation der Resultate wurde durch die zusätzliche sterische Beanspruchung rigider Systeme erschwert (siehe zu dieser Problematik auch die Einleitung im Kapitel 3.13).

Beim Betrachten der chemischen Struktur fällt auf, dass AMDA (**1**) eine allgemeine Ähnlichkeit zu unterschiedlichen Arzneistoffen oder Arzneistoffklassen aufweist. Zum einen zu den trizyklischen Antidepressiva wie z.B. Imipramin (**18**), die an Monoamin-Transportern als Hemmstoffe wirken, aber auch Antagonisten am Histamin H_1-Rezeptor sind (siehe auch Exkurs Antidepressiva). Dann zeigt AMDA (**1**) gewisse Ähnlichkeiten zum Antihistaminikum Diphenhydramin (**20**, siehe auch Abb. 2) bezüglich der Pharmakophore, ähnlich wie das rigidere Cyproheptadin (**19**), das ebenfalls ein Antihistaminikum ist, das aber zudem an Serotonin-Rezeptoren als Antagonist bindet. Zum anderen sind da die klassischen Antipsychotika vom Phenothiazin-Typs (z.B. Chlorpromazin, **21**, siehe auch Abb. 3).

Insbesondere viele der frühen Entwicklungen von Antihistaminika und trizyklischen Antidepressiva weisen eine mehr oder weniger ausgeprägte simultane Wirkung auf, sie hemmen die Wiederaufnahme von Monoaminen und sind unter anderem Antagonisten des 5-HT_2-Rezeptors sowie von Histamin-Rezeptoren. Die „Selektivität" zugunsten des antiallergischen Effekts konnte durch den Kunstgriff gewonnen werden, die Moleküle polarer zu gestallten. Dadurch wurde diesen Substanzen die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können, weitgehend entzogen. Doch das Feature der zwei Arylteile sowie einer Aminoalkylgruppe bleibt bis heute in Antihistaminika weitgehend erhalten, und somit bleibt auch die Verwandtschaft mit den trizyklischen Antidepressiva bestehen (siehe auch Exkurs Antidepressiva).

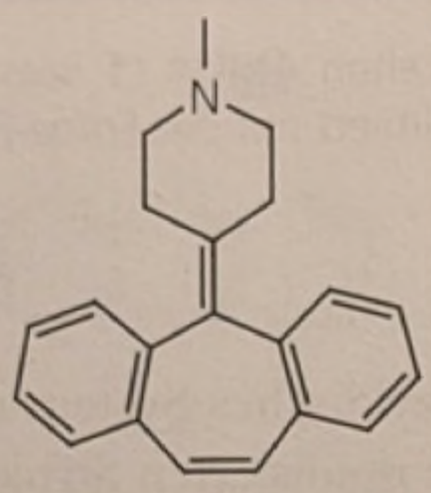
Zunächst galten die Untersuchungen zu AMDA (**1**) der Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor. Durch das Antagonisieren des 5-HT_{2A}-Rezeptors erhofft man sich heute neue Ansätze, um Schlafstörungen behandeln zu können [8]. Erst später richtete sich der Fokus auf die Histamin H_1-Interaktion, denn auch Liganden des Histamin H_1-Rezeptors stellen eine viel versprechende Behandlungsmethode von Schlafstörungen dar [9, 10].

Es ist strukturell erkennbar, wieso die frühen Generationen von Antiallergika wie Cyproheptadin (**19**) oder Diphenhydramin (**20**) als Nebenwirkung einen sedativen Effekt auf den Patienten ausüben, und so gewisse Wirkstoffe nebst der antiallergischen Wirkung auch als Schlafmittel genutzt werden können. Die Analyse der Struktur-Wirkungsbeziehung von AMDA (**1**) liefert Grundlagen für die Entwicklung selektiverer Wirkstoffe, so dass die gewünschte Wirkung gezielter erreicht wird.



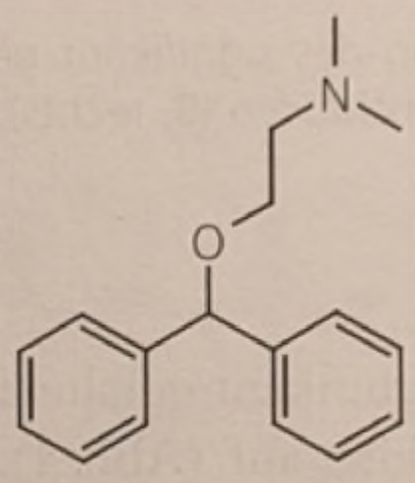
18

Imipramin



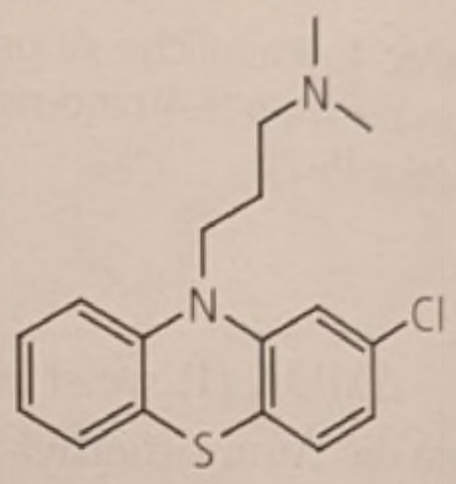
19

Cyproheptadin



20

Diphenhydramin



21

Chlorpromazin

Trotz, oder vielleicht gerade wegen der spärlich vorhandenen pharmakophoren Gruppen (zwei aromatische Ringe und Aminogruppe) und der Ähnlichkeiten zu Imipramin (**18**) und Cyproheptadin (**19**) ist AMDA (**1**) relativ selektiv – zumindest an den geprüften Targets – und zeigt im Gegensatz zu **18** und **19** keine Affinität zu den Serotonin- und Norepinephrin-Transportern, dies zumindest im kompetitiven Assay (Tabelle 1) [1].

Tabelle 1. Angaben der K_i-Werte in nM. Werte aus [1, 11].

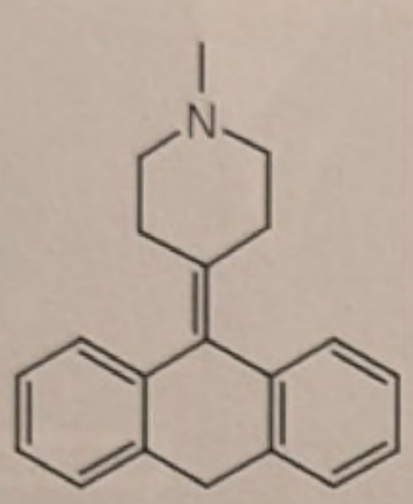
Verbindung	K_i (nM)				
	5-HT_{2A} [^{3}H]Ketanserin	5-HT_{2C} [^{3}H]Mesulergin	D_2 [^{3}H]Spiperon	SERT [^{3}H]Paroxetin	NET [^{3}H]Nisoxetin
AMDA (**1**)	20	43	>10000	>10000	>10000
Imipramin (**18**)	94	160	726	5	16
Cyproheptadin (**19**)	3	11	112	4100	290

Dies verleitete zur Vermutung, dass z.B. für Imipramin (**18**) ein anderer Bindungsmodus als für AMDA (**1**) vorliegt [12]. Das ursprünglich als Antidepressivum entwickelte Cyproheptadin (**19**) ist ein Histamin/Serotonin H_1/5-HT_2-Antagonist und wird heute vor allem gegen allergische Reaktionen eingesetzt, wird aber auch als Appetit-Stimulans

Abb. 2. Alte Reklamen für Diphenhydramin (**20**): Dramamin® (Salz mit 8-Chlortheophyllin) gegen Übelkeit und Erbrechen (*Searle*, 1949), und Benadryl® zur Behandlung allergischer Reaktionen wie Heuschnupfen (*Parke-Davis*, 1968).

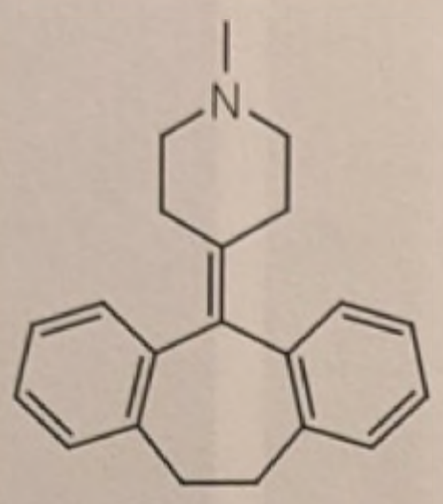
Abb. 3. Ausdrucksstarke Werbung für das Antipsychotikum und Beruhigungsmittel Thorazin® (Chlorpromazin, **21**. *SKF*, 1950er Jahre).

gebraucht [13, 14]. Um herauszufinden, ob AMDA (**1**) vergleichbar den 5-HT_{2A}-Rezeptor besetzt, wurden schließlich strukturelle Verschmelzungen zwischen AMDA (**1**) und Cyproheptadin (**19**), Imipramin (**18**), und *N*-Alkylierungen davon hergestellt, so z.B. **22-24**, und auf die Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor geprüft (zusammengefasst in [1]). Struktur **22** (K_i= 0.7nM) zeigt eine bemerkenswert hohe Affinität, und auch die siebengliedrige Ringstruktur **23** (K_i= 9nM) erweist sich als hoch affin. Wird umgekehrt das Heptatrien-Element aus Cyproheptadin (**19**) auf die ursprüngliche Leitstruktur AMDH (**2**, K_i= 112nM) übertragen, so verliert man enorm an Affinität (**24**, K_i= 4125nM).



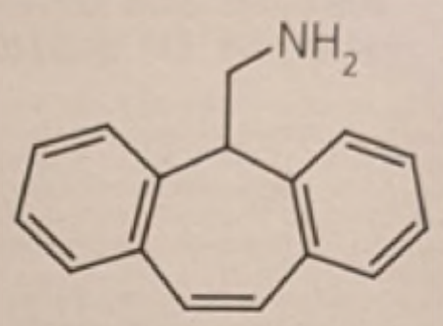
22

K_i 5-HT_{2A} = 0.7nM



23

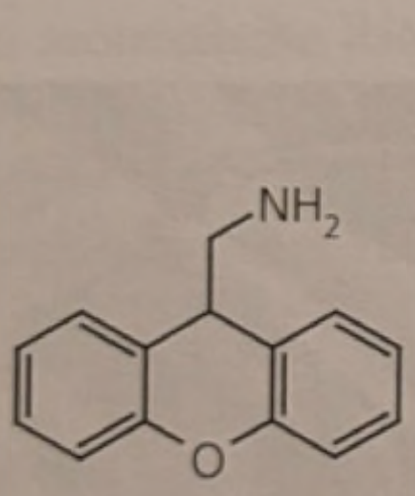
K_i 5-HT_{2A} = 9nM



24

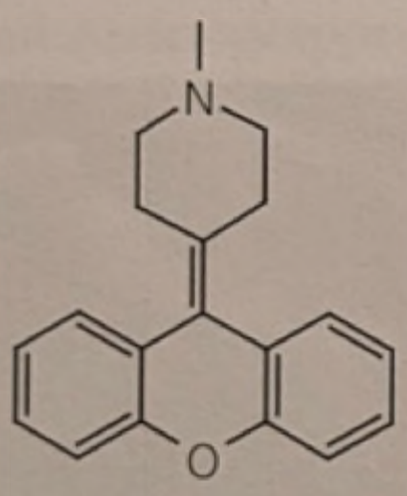
K_i 5-HT_{2A} = 4125nM

Wie in der Medizinalchemie üblich, wurden Ringe durch einen Heterocyclus ersetzt (Substanzen **25-28**) (siehe auch Exkurs Bioisosterie) [1].



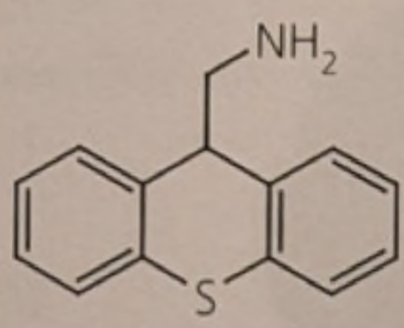
25

K_i 5-HT_{2A} = 170nM



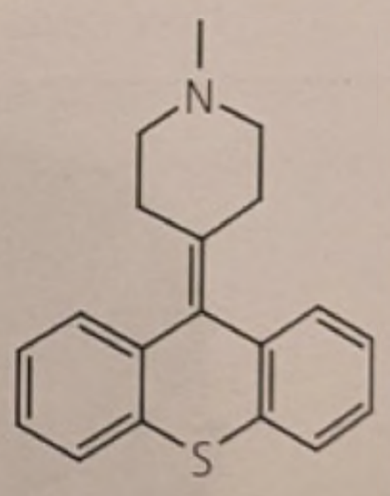
26

K_i 5-HT_{2A} = 4nM



27

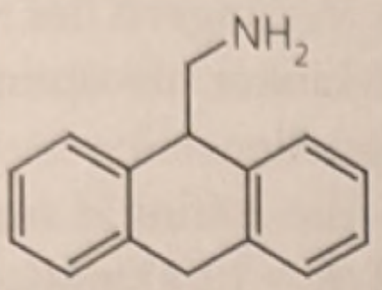
K_i 5-HT_{2A} = 65nM



28

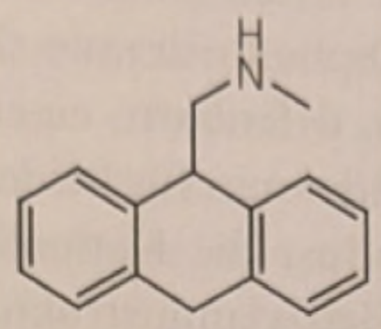
K_i 5-HT_{2A} = 2.5nM

Imipramin (**18**) weist im Vergleich zu AMDA (**1**) eine unterschiedlich lange Seitenkette auf, und der exocyclische Stickstoff ist *N*,*N*-dimethyliert. Diese strukturelle Charakteristik wurde auch auf die AMDA-Struktur angewendet (Tabelle 2). Das *N*-methylierte AMDA-Derivat **29** (K_i= 52nM) zeigt eine um den Faktor 2.5, das *N*,*N*-dimethylierte AMDA-Derivat **30** (K_i= 540nM) um Faktor 25 schwächere Affinität zum [^{3}H]Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptor als AMDA (**1**, K_i= 20nM) [1].



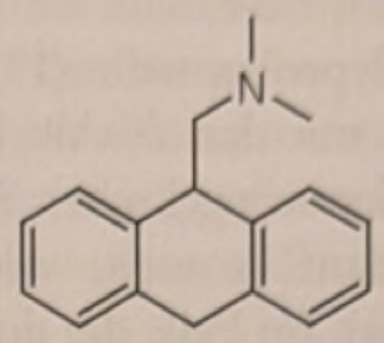
2 (AMDA)

K_i 5-HT_{2A} = 20nM



29

K_i 5-HT_{2A} = 52nM



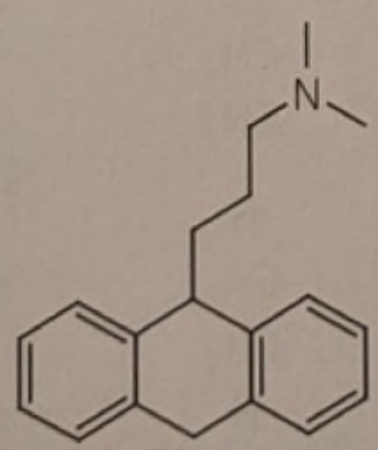
30

K_i 5-HT_{2A} = 540nM

Um den strukturellen Analogien und den Bindungseigenschaften zum Serotonin-5-HT_{2A}- sowie Histamin-H_1-Rezeptor präziser auf den Grund zu gehen, untersuchten *Shah* et al. eine Reihe von Substanzen, die einerseits dem AMDA und andererseits dem Grundgerüst des H_1-Antagonisten Diphenhydramin (**20**) ähneln [15]. Sie gingen dabei der Frage nach, ob mit strukturellen Variationen eine Selektivität zwischen den beiden Rezeptoren erreicht werden kann (Tabelle 2). Das Antihistaminikum Diphenhydramin (**20**) wurde früher vor allem zur Therapie von Allergien verwendet (Abb. 2), wird heute aber nur noch bei Übelkeit und wegen seiner sedativen Wirkung gegen Schlaflosigkeit eingesetzt. Es gibt im Internet Erfahrungsberichte über das veränderte, traumartige Erleben mit missbräuchlich hohen Dosen von Diphenhydramin (**20**). Zum [^{3}H]Mepyramin-markierten H_1-Rezeptor zeigte sich Diphenhydramin (**20**, K_i= 9nM) hoch affin [16].

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, konnte lediglich eine mäßige H_1 *vs.* 5-HT_{2A}-Selektivität erreicht werden, und das potenteste Derivat (**31**, K_i= 0.5nM *vs.* 22nM) erwies sich gleichzeitig als eines der selektivsten [15]. Die hohe Affinität zum H_1-Rezeptor erstaunt nicht; es weist eine recht hohe strukturelle Verwandtschaft zu Diphenhydramin (**20**) auf.

Generell zeigen die ringgeschlossenen Derivate (**1**, **29**-**31** und **33**-**37**) höhere Affinitäten, als die ringoffenen Gegenspieler (**5**, **38**-**45**). Von den sterisch weniger eingeschränkten Diphenylalkylamin-Derivaten hin zu den Tricyclen bleibt die H_1-Affinität erhalten oder sie wird erhöht. Hingegen geht ein Öffnen des mittleren Sechsrings hin zu Diphenylalkylamin-Derivaten allgemein mit einem deutlichen Affinitätsverlust vor allem am 5-HT_{2A}-Rezeptor einher.



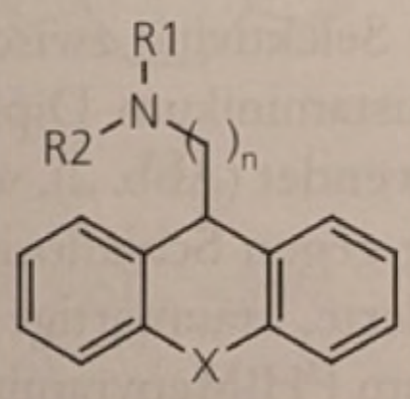
31

Anders als bei den Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor [1] wirkt sich eine zunehmende *N*-Alkylierung von AMDA (**1**) positiv auf die Affinität zum H_1-Histamin-Rezeptor aus [15]; zu diesem zeigte **30** (K_i= 25nM) eine ungefähr zehnmal höhere Affinität als AMDA (**1**, K_i= 197nM) und **29** (K_i= 189nM, siehe Tabelle 2). Durch die *N*,*N*-Dimethylierung werden offen-

bar gewisse strukturelle Erfordernisse erfüllt (vergleiche chemische Strukturen von Imipramin (**18**), Cyproheptadin (**19**) sowie Diphenhydramin (**20**)). Das Verlängern der Seitenkette, zusammen mit den *N*-Alkylierungen, offenbarte einen Propyl-Linker als optimale Länge zwischen dem tricyclischen System und Amin für beide Bindungstellen.

Interessant ist auch, welchen Einfluss die Kettenlänge auf die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor hat. Im Falle der doppelten Benzylaminstruktur von **32** (K_i= 12000nM), scheint der Abstand von Aromat zu basischem Amin zu gering zu sein, um eine Interaktion einzugehen. Sobald 2 *C*-Atome zwischen den Aromaten und dem Stickstoff sind, hat man die hohen Affinitäten von AMDA (**1**, K_i= 20nM). Wenn der Abstand im Fall von **33** (K_i= 480nM) um ein *C*-Atom zu einer doppelten Propylaminstruktur erweitert wird, werden die Affinitäten

Tabelle 2. Affinitäten diverser AMDA- sowie Diphenylalkylamin-Derivate zu den 5-HT_{2A}- sowie H_1-Rezeptoren [1, 15].

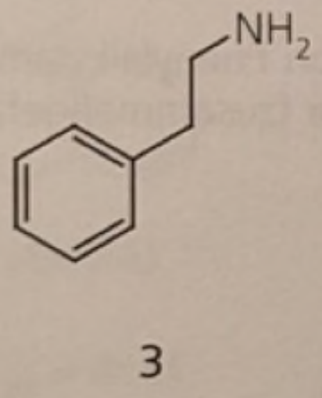


Verbindung	X	n	R1	R2	5-HT_{2A}	H_1
					K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	K_i [^{3}H]Chlorpheniramin (nM)
32	$-CH_2-$	0	-H	-H	12000	nb[a)]
AMDA (**1**)	$-CH_2-$	1	-H	-H	20	197
29	$-CH_2-$	1	-H	$-CH_3$	52	189
30	$-CH_2-$	1	$-CH_3$	$-CH_3$	540	25
33	$-CH_2-$	2	-H	-H	480	137
34	$-CH_2-$	2	-H	$-CH_3$	92	48
35	$-CH_2-$	2	$-CH_3$	$-CH_3$	84	6
36	$-CH_2-$	3	-H	-H	32	175
37	$-CH_2-$	3	-H	$-CH_3$	13	3
31	$-CH_2-$	3	$-CH_3$	$-CH_3$	22	0.5
5	-H, -H	1	-H	-H	4610	>10000
38	-H, -H	1	-H	$-CH_3$	>10000	>10000
39	-H, -H	1	$-CH_3$	$-CH_3$	7356	5172
40	-H, -H	2	-H	-H	>10000	2758
41	-H, -H	2	-H	$-CH_3$	1498	64
42	-H, -H	2	$-CH_3$	$-CH_3$	1636	75
43	-H, -H	3	-H	-H	2589	1670
44	-H, -H	3	-H	$-CH_3$	754	386
45	-H, -H	3	$-CH_3$	$-CH_3$	1151	70

a) nicht bestimmt.

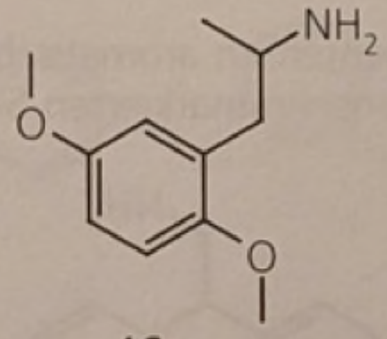
zum 5-HT_{2A}-Rezeptor wieder deutlich schlechter. Interessanterweise nehmen mit einer C4-Kette (**36**, K_i= 32nM) die Affinitäten wieder zu und sind fast im selben Bereich wie AMDA (**1**) selbst. In diesem Fall ist der Abstand derselbe, wie bei Chlorpromazin (**21**), das als Antipsychotikum als Dopamin-, Histamin- und Serotonin-Antagonist wirkt. Dieser Affinitätsknick in einer homologen Reihe könnte auf einen anderen Bindungsmodus schließen lassen.

Im Rahmen der Untersuchungen zu AMDA (**1**) wurden konsequenterweise auch Verbindungen auf ihre Affinität hin untersucht, die am aromatischen Teil einen oder mehrere Substituenten tragen (Substanzen **50**-**56**, Tabelle 3, zusammengefasst in [1]). Die R1-Substituenten in **50**-**56** sind vor allem solche, die sich in 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenethylaminen bewährt haben: ein zur Alkylamin-Kette in *para*-Position stehender Substituent bestimmt sowohl maßgebend die Affinität als auch die funktionelle Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor (siehe Kapitel 8.5). Während DMA (**46**) keine nennenswerte Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor hat, weisen die 4-substituierten Derivate **47** und **48** hohe Affinitäten auf. Dabei ist DOB (**47**) ein Agonist und DOPP (**48**) ein Antagonist (siehe Kapitel 8.5.4). Mit geeignetem (großem, lipophilem) 4-Substituent können auch ohne die 2,5-Dimethoxysubstitution relativ affine Phenethylamine zu dieser Bindungsstelle erreicht werden, allerdings sind dies Antagonisten (z.B. 4-PPPEA, **49**, siehe Kapitel 7.2.1). Dieselben Substituenten wurden an den AMDA-Derivaten geprüft (siehe Tabelle 3).



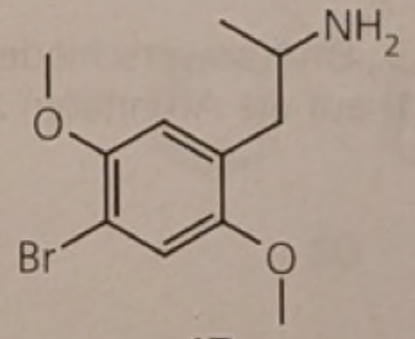
3

PEA (keine Affinität)



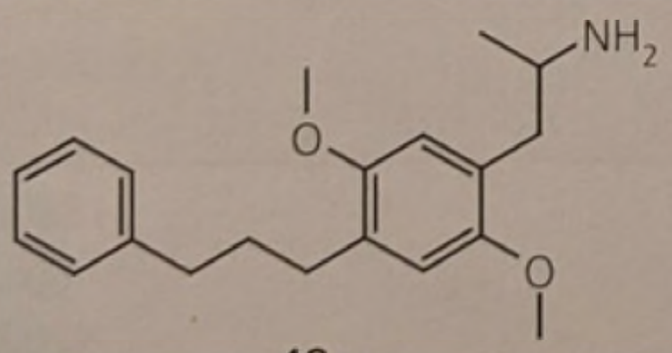
46

DMA (tiefe Affinität)



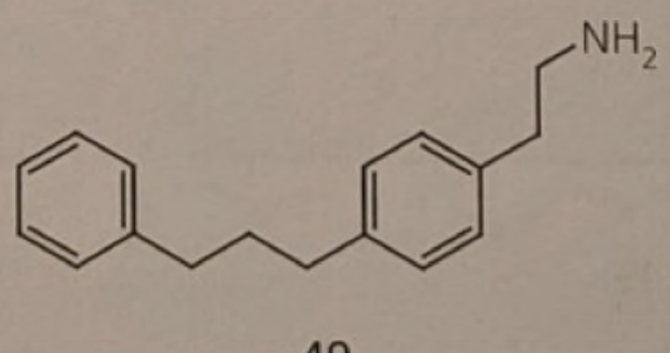
47

DOB (hohe Affinität)



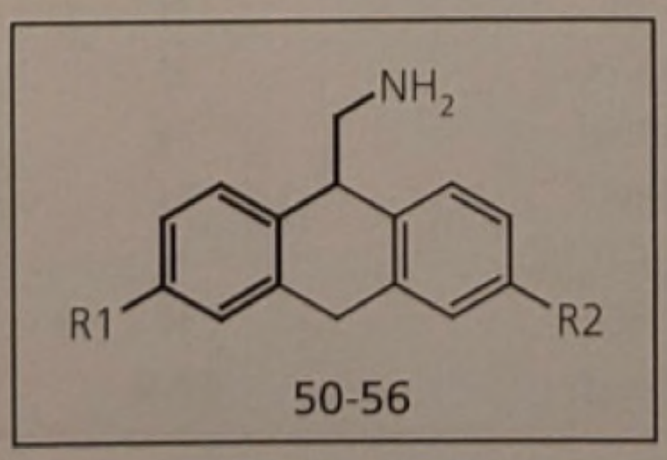
48

DOPP (hohe Affinität)



49

4-PPPEA (hohe Affinität)

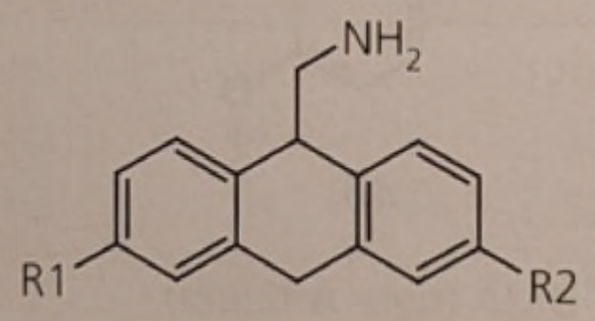


50-56

Ein Bromo-Substituent (Substanz **50**, K_i= 1.3nM) oder gar ein großer (3-Phenylpropyl)-Rest (Substanz **51**, K_i= 3.2nM) erhöhen die Affinität von AMDA (**1**, K_i= 20nM) zum 5-HT_{2A}-Rezeptor nochmals signifikant. Hier scheint allerdings eine Variation des 4-Substituenten nicht eine derart ausgeprägte Auswirkung auf die Affinität zu haben, wie dies bei den 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen beobachtet wurde (z.B. ein 4-MeO- oder gar 4-HO-Substituent vermindert die Affinität enorm, siehe Kapitel 8.5.6 sowie Tabelle 10 im Kapitel 8.5.12). Dies liegt vermutlich daran, dass AMDA mit seinem lipophilen Grundgerüst die antagonistischen Bindungserfordernisse bereits weitgehend abdeckt.

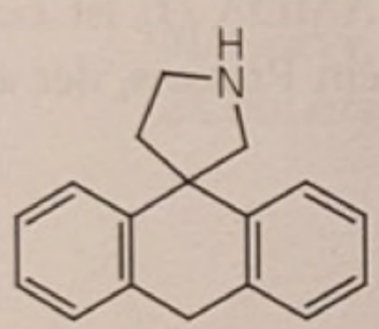
Aus all den strukturellen Erforschungen schlossen die Autoren, dass zwischen AMDA-Derivaten und Phenylalkylaminen sowie den tricyclischen/polycyclischen Klassen der 5-HT_2-Liganden eine gewisse Ähnlichkeit vorliegt, jedoch AMDA (**1**) und seine Derivate unterschiedlich zum 5-HT_{2A}-Rezeptor binden [1]. Es wurde spekuliert, dass AMDA möglicherweise ähnlich wie die antagonistischen Phenylalkylamine binden könnte (z.B. DOPP, **48**) und dass an diesen Rezeptoren multiple Bindungsmodi herrschen. Bei den AMDA-Derivaten liegen praktisch nur hydrophobe Wechselwirkungen mit den Rezeptoren vor. Entscheidend ist die Distanz zwischen Aromat und Stickstoff, der Abstand zwischen den beiden Aromaten sowie die Winkelung, Geometrie und Spreizung der Aromaten. Wie bei den Phenylalkylaminen allgemein bekannt [21], konnte auch hier keine höhere Serotonin-5-HT_{2A} *vs.* 5-HT_{2C}-Subtyp-Selektivität erreicht werden (siehe auch Kapitel 8.5.1) [1].

Tabelle 3. Einfluss verschiedener Substituenten im aromatischen Bereich von Phenylalkylaminen sowie AMDA (**1**) auf die Affinitäten zum [^{3}H]Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptor (zusammengefasst in [1]).



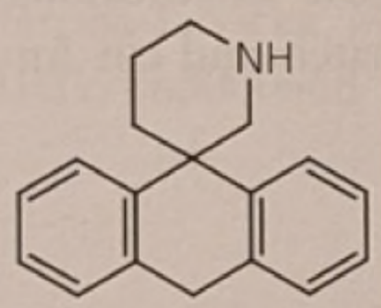
Substanz	R1	R2	5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)
PEA (**3**)	-	-	16800
4-PPPEA (**49**)	-	-	60
DMA (**46**)	-	-	5200
DOB (**47**)	-	-	41
DOPP (**48**)	-	-	10
AMDA (**1**)	H	H	20
50	Br	H	1.3
51	$Ph(CH_2)_3$	H	3.2
52	hexyl	H	7.0
53	MeO	H	7.5
54	$CH_3(CH_2)_4O$	H	23
55	HO	H	107
56	hexyl	OMe	43

Neuere strukturelle Untersuchungen schränken die Freiheitsgrade mit neuen Konzepten ein, und so wurden azacyclische und Spiro-Verbindungen (**57**-**61**) hergestellt und die Affinitäten zum [^{3}H]Ketanserin-markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptor geprüft [11]. SpAMDA (**57**, K_i= 4nM) wies dabei die höchste Affinität auf. Mit den Verbindungen **61** und **62** konnte gezeigt werden, dass zwei aromatische Systeme für die Affinität unerlässlich sind. Die Derivate **63**-**66** sind weitere Verbindungen, die zu AMDA (**1**) strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen. Asenapin (**63**) ist ein neues, als Saphris® zugelassenes atypisches Antipsychotikum, das an zahlreichen Subtypen der serotonergen, adrenergen, dopaminergen und histaminergen Rezeptoren bemerkenswert hohe Affinitäten (im einstelligen oder subnanomolaren Bereich) zeigt und antagonistisch wirkt [17]. Die Verbindungen **64** und Analoge davon, gehören in die Verbindungsklasse der Azecine und wurden von *Witt*, *Hock* und *Lehmann* entwickelt [18]. Als synthetische Vorstufe für **64** dient der Tetracyclus **65**. Da diese Vorstufen keine Affinitäten zu Serotonin-Rezeptoren aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass der Abstand zwischen den Aromaten und dem Stickstoff zu gering ist. Azecine des Typs **64** haben hohe Affinitäten am Dopamin-D$_1$-Rezeptor und Serotonin-5-HT$_{2A}$-Rezeptor. Erstaunlicherweise beeinflussen die Modifikationen am Molekül die Affinitäten zu beiden genannten Rezeptoren im gleichen Maße [19]. Verbindungen des Typs **66** (X: O, S, NH und CH_2) wurden 1990 patentiert [20]. Die Erfinder schreiben von „*very potent antidopamine and anti-5HT$_2$ activities, which render them extremely suitable for use as antipsychotic compound...*“ [a].



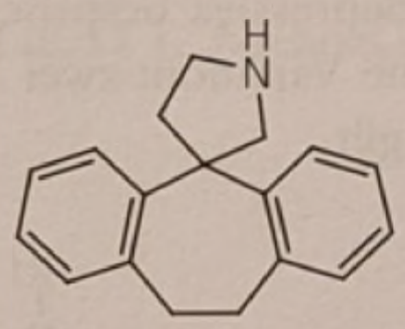
57 (SpAMDA)

K_i 5-HT$_{2A}$ = 4nM



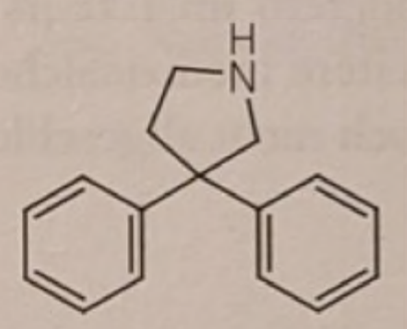
58

K_i 5-HT$_{2A}$ = 99nM



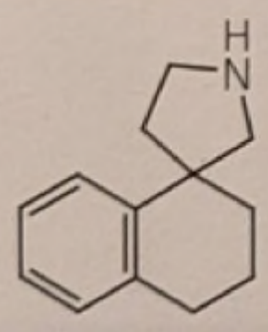
59

K_i 5-HT$_{2A}$ = 110nM



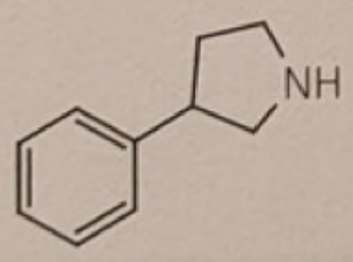
60

K_i 5-HT$_{2A}$ = 4610nM



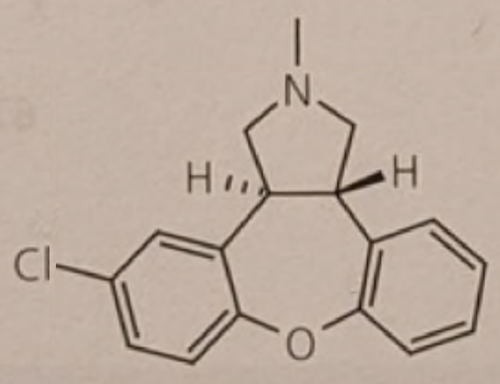
61

K_i 5-HT$_{2A}$ >10000nM



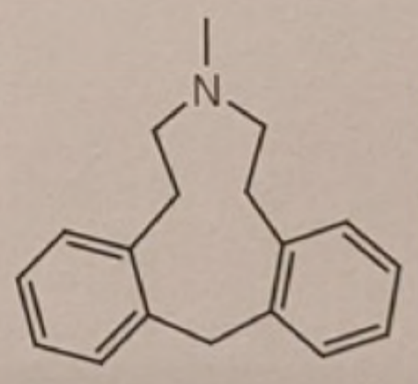
62

K_i 5-HT$_{2A}$ > 10000nM



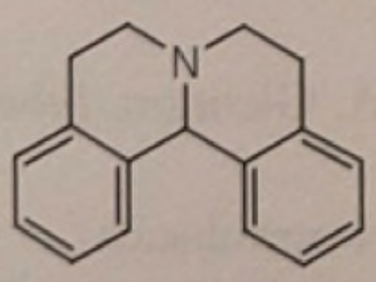
63 (Asenapin)

K_i 5-HT$_{2A}$ = 0.06nM



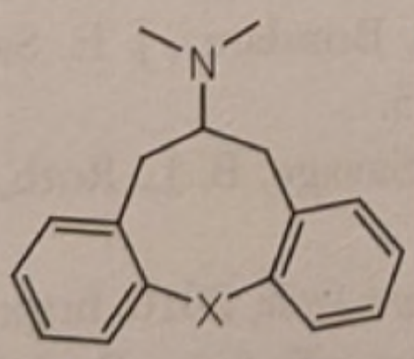
64

K_i 5-HT$_{2A}$ ~ 1nM



65

K_i 5-HT$_{2A}$ >10000nM



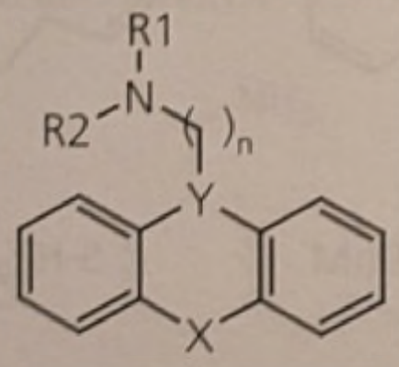
66

[a] „sehr hohe antidopaminerge und antiserotonerge Aktivitäten, was sie zur Verwendung als Antipsychotika als äußerst geeignet macht...“

Zusammenfassung

Der zunächst aus computerbasierten Berechnungen entwickelte Grundkörper von AMDA (**1**, K_i= 20nM) erwies sich als potenter 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonist. Aufgrund der Ähnlichkeit von AMDA zu Antihistaminika (z.B. Cyproheptadin, **19** und Diphenhydramin, **20**) und Antidepressiva (z.B. Imipramin, **18**), begann man die Affinitäten an anderen Targets (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, Histamin H_1 oder Monoamin-Transportern) zu prüfen und sogenannte *cross-target*-Struktur-Wirkungsbeziehungen aufzustellen. Im Gegensatz zu Imipramin (**18**) hat AMDA (**1**) praktisch keine Affinität zum Serotonin- und Norepinephrin-Transporter. Es wurden zwar hoch affine Liganden für 5-HT_2- (z.B. **50**, K_i= 1.3nM, oder **51**, K_i= 3.2nM) oder H_1-Rezeptoren gefunden (z.B. **31**, K_i= 0.5nM), jedoch wies keiner der an diesen Rezeptor-Typen gemessenen Liganden höhere Selektivitäten auf. Die geschaffenen Grundlagen könnten dazu dienen, selektivere Antihistaminika oder Schlafmittel, die über das Antagonisieren der Histamin- oder der Serotonin-Rezeptoren wirken, zu finden. Es wäre wünschenswert, zu all den in diesem Kapitel besprochenen Verbindungen auch Affinitäten zu allen anderen potentiellen Targets, wie Muscarin- und Dopamin-Rezeptoren zu haben. So könnte genau gesagt werden, welche strukturelle Variation welche Targets in welchem Maße beeinflusst.

Die absichtlich nicht näher spezifizierte generelle Formel (**67**) führte zu pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen und wertvollen Medikamenten. Einige davon werden unter anderem im Exkurs Antidepressiva besprochen. Die Entwicklung um AMDA (**1**) ist eine weitere medizinalchemische Variation: zwei Aromaten und ein Amin – ein Prozess, der als noch nicht abgeschlossen gilt.



67

Literatur

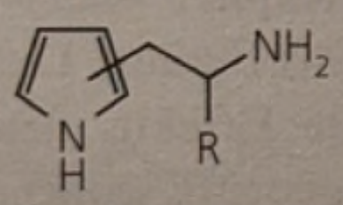
[1] R. B. Westkaemper, R. A. Glennon. *Curr.Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 575.
[2] R. B. Westkaemper, M. Dukat, R. A. Glennon. *Med. Chem. Res.* **1991**, *2*, 401.
[3] R. B. Westkaemper, S. P. Runyon, M. L. Bondarev, J. E. Savage, B. L. Roth, R. A. Glennon. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *380*, R5.
[4] R. B. Westkaemper, S. P. Runyon, J. E. Savage, B. L. Roth, R. A. Glennon. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 563.
[5] P. Gerber. *Moloc, a Molecular Design Software Suite*, 2010. http://www.moloc.ch/
[6] P. Gerber. This software was a generous gift from Paul Gerber, thank you very much! 2010.
[7] Many thanks to Daniel Bur. 2010.

[8] D. J. Sanger, C. Soubrane, B. Scatton. *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, *65*, 268.
[9] R. Parmentier, H. Ohtsu, Z. Djebbara-Hannas, J. L. Valatx, T. Watanabe, J. S. Lin. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 7695.
[10] A. J. Barbier, M. J. Bradbury. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2007**, *6*, 31.
[11] S. Peddi, B. L. Roth, R. G. Glennon, R. B. Westkaemper. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2279.
[12] S. P. Runyon. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 655.
[13] D. N. Homnick, J. H. Marks, K. L. Hare, S. K. Bonnema. *Pediatr. Pulmonol* **2005**, *40*, 251.
[14] Lundbeck. http://www.psychotropics.dk/moleculeView/default.aspx
[15] J. R. Shah, P. D. Mosier, B. L. Roth, G. E. Kellogg, R. B. Westkaemper. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6496.
[16] R. G. Booth, N. H. Moniri, R. A. Bakker, N. Y. Choksi, W. B. Nix, H. Timmerman, R. Leurs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 328.
[17] M. Shahid, G. B. Walker, S. H. Zorn, E. H. Wong. *J. Psychopharmacol.* **2009**, *23*, 65.
[18] T. Witt, F. J. Hock, J. Lehmann. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2079.
[19] C. Enzensperger, T. Gornemann, H. H. Pertz, J. Lehmann. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3809.
[20] R. D. Rae, J. Cairns. Tricyclic amine derivatives. US4904688, 1990.
[21] J. I. Juncosa Jr., M. Hansen, L. A. Bonner, J. Pablo Cueva, R. Maglathlin, J. D. McCorvy, D. Marona-Levicka, M. A. Lill, D. E. Nichols, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, dx.doi.org/10.1021/cn3000668

4. Heteroarylalkylamine

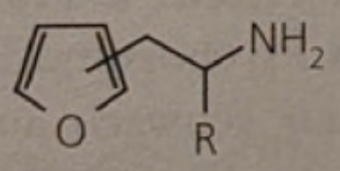
Bei den Heteroaromaten handelt es sich um aromatische Cyclen, die mindestens ein Heteroatom aufweisen. Sie können im Vergleich zu Benzen stark differierende physikochemische Eigenschaften aufweisen, was sie für das Modulieren von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, aber auch von Materialeigenschaften attraktiv macht. Man unterscheidet zwischen π-elektronenreichen und π-elektronenarmen Heteroaromaten. Die Reaktivität, Elektronendichte-Verteilung, Polarisation und sterische Beanspruchung sind Eigenschaften, welche die Heteroaromaten vom Benzen unterscheiden. Es gibt auch bi- oder mehrcyclische Aromaten (z.B. Indol, Benzofurane, Purine etc.), jedoch wurde hier das Augenmerk auf monocyclische Systeme beschränkt. Um den Rahmen nicht zu sprengen, wurden praktisch nur solche Substanzen gesammelt, die keine weiteren Substituenten am Heteroaromaten tragen. Bei dieser strukturellen Modifikation kommt unweigerlich der Begriff Bioisosterie ins Spiel. Da sich die Bioisosterie aber nicht nur auf Ring-zu-Ring-Transformationen beschränkt und diese Thematik ein ebenso wichtiges wie interessantes Werkzeug des Medizinalchemikers ist, wurde eigens ein Exkurs zur Bioisosterie erstellt.

Kapitel 4.1.



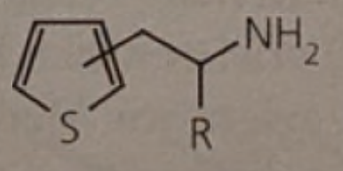
Pyrrolylalkylamine (~20)

Kapitel 4.2.



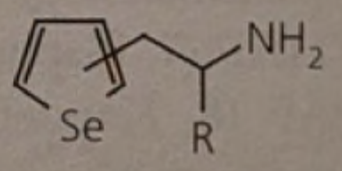
Furanylalkylamine (~15)

Kapitel 4.3.



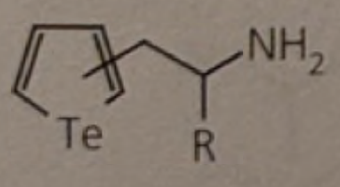
Thienylalkylamine (~40)

Kapitel 4.4.



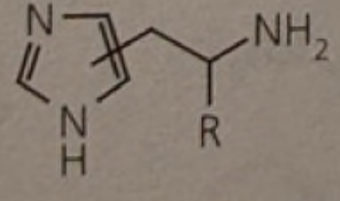
Selenienylalkylamine (3)

Kapitel 4.5.



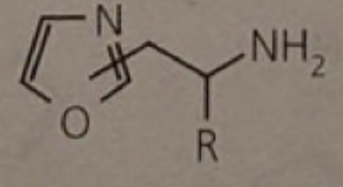
Telluroylalkylamine (1)

Kapitel 4.6.



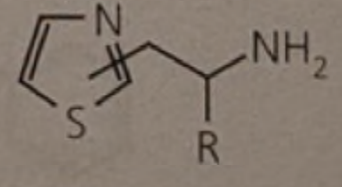
Imidazolylalkylamine (~15)

Kapitel 4.7.



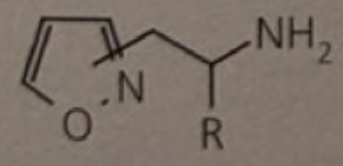
Oxazolylalkylamine (1)

Kapitel 4.8.



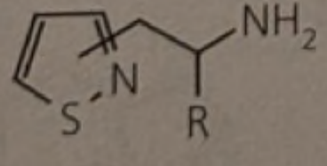
Thiazolylalkylamine (~10)

Kapitel 4.9.



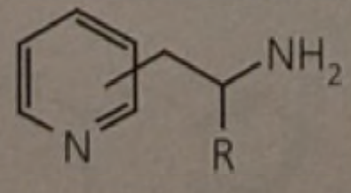
Isoxazolylalkylamine (3)

Kapitel 4.10.



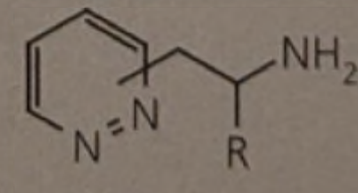
Isothiazolylalkylamine (2)

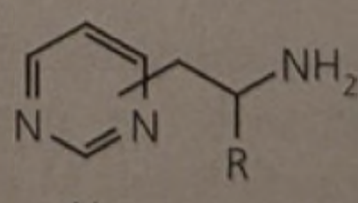
Kapitel 4.11.

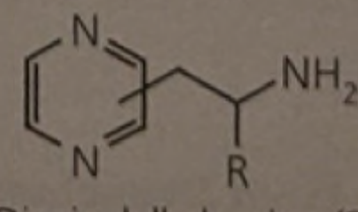


Pyridylalkylamine (~15)

Kapitel 4.12.



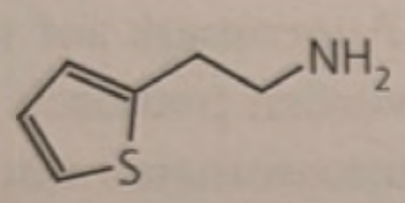




Diazinylalkylamine (3)

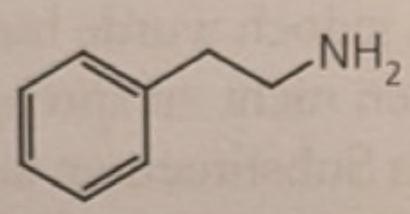
Die Heteroarylalkylamine wurden hier in insgesamt 12 Gruppen geteilt. Die Abbildung auf Seite 289 zeigt ihre Grundstrukturen. Die ungefähre Anzahl besprochener Verbindungen in den Kapiteln widerspiegelt deren Relevanz in der Erforschung derartiger Strukturen.

Bereits im 19. Jahrhundert wurde die physikochemische Ähnlichkeit von Thiophen zu Benzen erkannt. Die ersten bioisosteren Untersuchungen an Phenylalkylaminen, spezifisch an 2-Thienylethylamin (**1**, Kapitel 4.3.1) erfolgten im Jahre 1930, und dabei konnte für diese Substanz bei Versuchstieren parenteral eine vergleichbare Blutdruckerhöhung wie für 2-Phenethylamin (**2**, Kapitel 1) festgestellt werden. Rund 25 Jahre später wurde für das Positionsisomer 3-Thienylethylamin (**3**, Kapitel 4.3.2) ebenfalls eine Pressoraktivität gezeigt. Im Kontrast dazu steht 2-FEA (**4**, Kapitel 4.2.1), es senkte den Blutdruck.



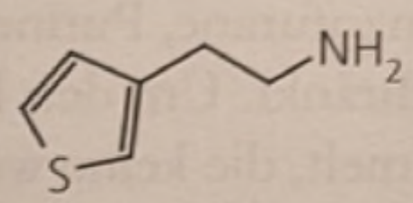
1

2-THEA



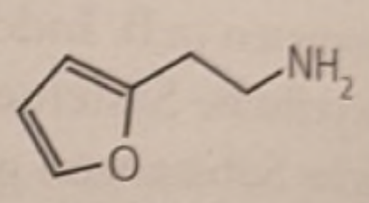
2

PEA



3

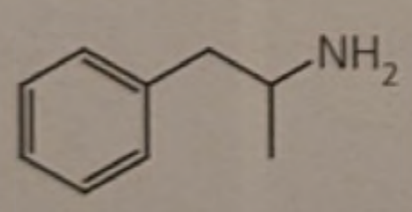
3-THEA



4

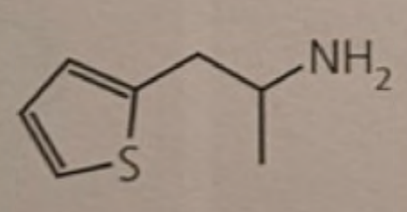
2-FEA

Mittels dem Heterocyclus Thiophen wurden denn auch die dem Amphetamin (**5**, Kapitel 2.) pharmakologisch ähnlichsten Verbindungen erzielt. 2-THAP (**6**, Kapitel 4.3.1) und 3-THAP (**7**, Kapitel 4.3.2) erwiesen sich beide als Psychostimulanzien. Das Furanyl-Derivat 2-FAP (**8**, Kapitel 4.2.1) zeigte im Menschen nur schwach ausgeprägte Effekte. Andere Heterocyclen wurden nicht direkt auf die stimulierenden Eigenschaften geprüft; wobei dem Selenienyl-Derivat 2-SAP (**9**, Kapitel 4.4) zentral-sympathomimetische Eigenschaften aus Tierstudien zugeschrieben wurden.



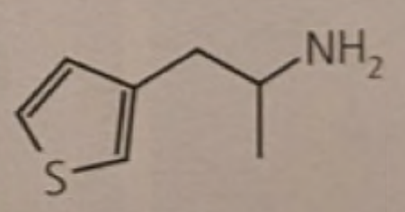
5

Amphetamin



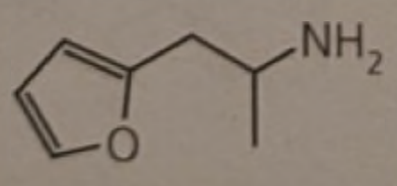
6

2-THAP



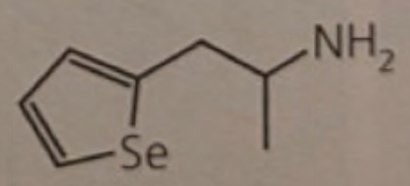
7

3-THAP



8

2-FAP

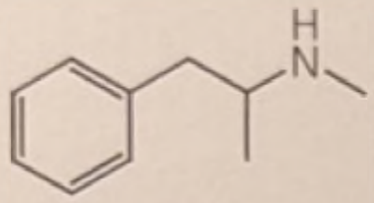


9

2-SAP

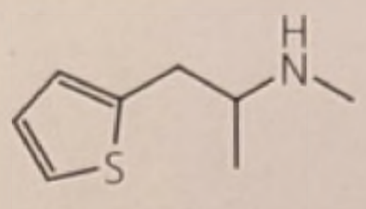
Beim Betrachten der Strukturen **5**-**7** liegt es nahe, den Effekt einer *N*-Methylierung – in Anlehnung zu Methamphetamin (**10**, siehe Kapitel 3.1.1.1) – zu untersuchen. Tatsächlich

zeigen 2-THMAP (**11**, Kapitel 4.3.1) und 3-THMAP (**12**, Kapitel 4.3.2) im Menschen ebenfalls eine stimulierende Wirkung.



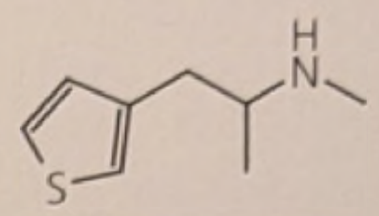
10

Methamphetamin



11

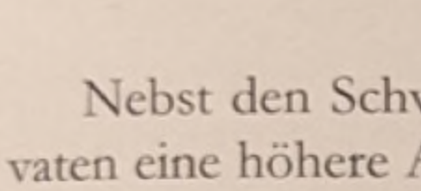
2-THMAP



12

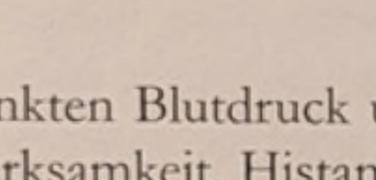
3-THMAP

Nebst den Schwerpunkten Blutdruck und Stimulanzien galt den histaminartigen Derivaten eine höhere Aufmerksamkeit. Histamin (**13**, Kapitel 4.6) ist ein Naturstoff mit weiter Verbreitung, und zugleich fungiert es als wichtiger Neurotransmitter im peripheren sowie zentralen Nervensystem. Eine histaminartige Wirkung konnte vor allem mit Heterocyclen erreicht werden, welche in der 2-Position zum endocyclischen Stickstoff eine Alkylamin-Seitenkette tragen; dazu zählen beispielsweise das Thiazol-Derivat **14** (Kapitel 4.8) und die Pyridyle 2-PYEA (**15**) und 2-PYAP (**16**, Kapitel 4.11.1). Das positionsisomere 3-PYEA (**17**, Kapitel 4.11.2) erwies sich als nicht histamin-artig, 3-PYAP (**18**, Kapitel 4.11.2) war verstärkt vasokonstriktiv und 4-PYEA (**19**, Kapitel 4.11.3) vermochte den Blutdruck ebenfalls zu erhöhen. Die zugrunde liegenden Mechanismen – die Frage, ob ein dem 2-Phenethylamin (**2**) oder dem Histamin (**13**) ähnlicher Wirkmechanismus vorliegt – wurden allerdings nicht abgeklärt.

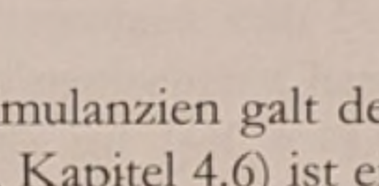


13

Histamin

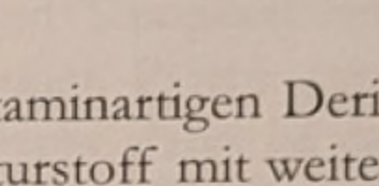


14



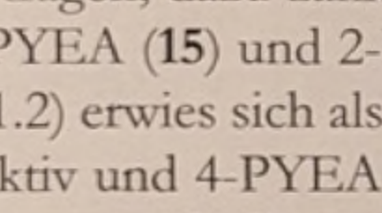
15

2-PYEA



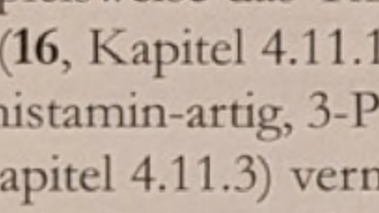
16

2-PYAP



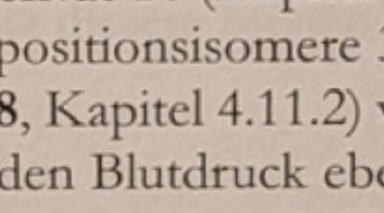
17

3-PYEA



18

3-PYAP

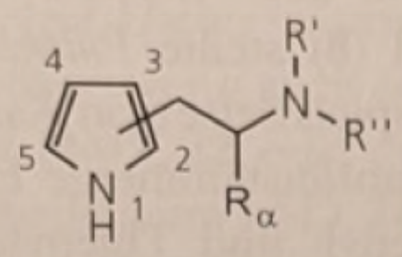


19

4-PYEA

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Thienyl-Analoga eindeutig am besten als Bioisostere von 2-Phenethylamin (**2**) oder Amphetamin (**5**) fungieren und dass histaminartige Wirkungen erzielt werden, wenn ein *N*-haltiger Heterocyclus in der 2-Position eine 2-Aminoalkyl-Seitenkette trägt.

4.1. Pyrrolylalkylamine

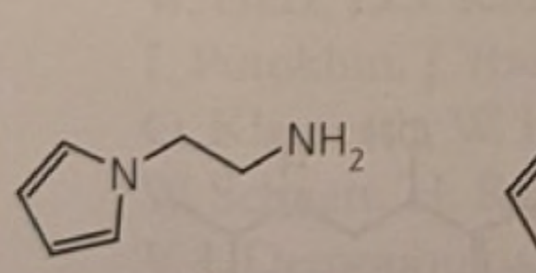


Pyrrol zählt wie Thiophen und Furan zu den π-elektronenreichen heteroaromatischen Fünfringen. Seine Aromatizität wird zwischen derjenigen von Furan und Thiophen eingestuft, wobei Thiophen den ausgeprägtesten aromatischen Charakter zeigt. Pyrrol weist genauso wie Indol auch nur eine niedrige Basizität auf (pK_a = -3.8). Ursache dafür ist die Delokalisierung des freien Elektronenpaars zugunsten der Aromatizität. Dieses steht für eine Protonierung nicht mehr zur Verfügung.

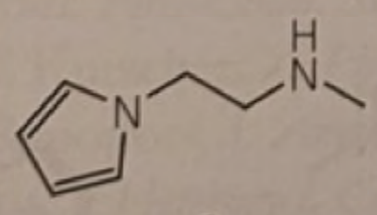
Pyrrol erlangt aufgrund seines breiten Vorkommens in der Natur ein nicht unwesentliches Interesse. So tritt es beispielsweise als Baustein im Hämoglobin, im Chlorophyll, im Vitamin B_{12}, in Proteinen, Enzymen und Nucleinsäuren auf. Trotz diesem breiten Vorkommen wurde nur eine Handvoll Pyrrolylalkylamine untersucht.

4.1.1. 1-Pyrrolalkylamine

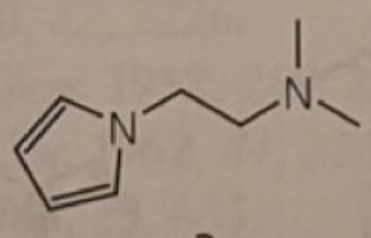
Pyrrol kann unter den heteroaromatischen Fünfringen im Gegensatz zu Thiophen, Furan oder Selenophen am Heteroatom substituiert werden. So stellten *Klamerth* und *Kutscher* 1952 2-(1-Pyrrolyl)-ethylamin (**1**) her [1]. Vier Jahre später veröffentlichten *Herz*, *Raden* und *Murty* die Synthesen der 1-Pyrrolylalkylamine **1**-**7**, jedoch ohne Hinweise auf die pharmakologischen Eigenschaften [2].



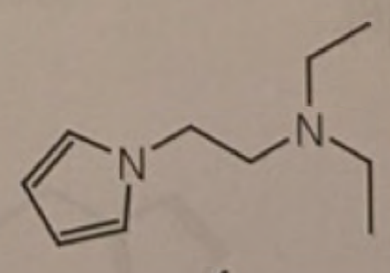
1



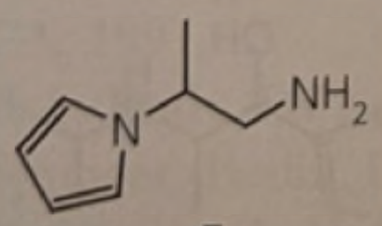
2



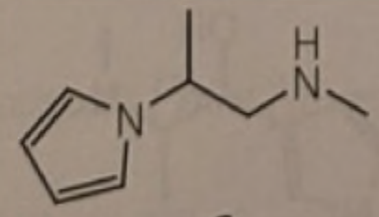
3



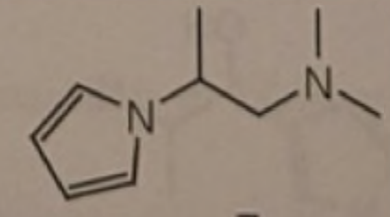
4



5



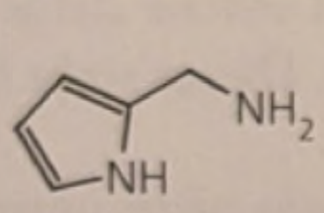
6



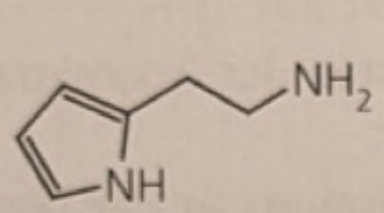
7

4.1.2. 2-Pyrrolylalkylamine

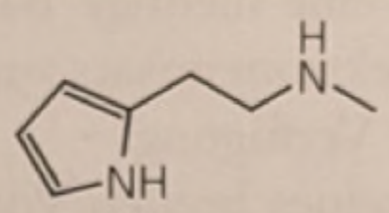
Wie die 1-Pyrrolylalkylamine sind auch die 2-Pyrrolylalkylamine nur spärlich untersucht worden. 2-Aminomethylpyrrol (**8**) stellte *Putokhin* 1930 her [3]. Die Synthese von 2-(2-Pyrrolyl)-ethylamin **9** wurde beispielsweise von *Kutscher* und *Klamerth* 1952 beschrieben [4]. Sie prüften die Verbindung auf antihistaminerge Eigenschaften. In den 1950er Jahren waren bereits eine Vielzahl von Phenyl- und Thienylalkylaminen und wenige Furylalkylamin-Derivate bekannt; den Pyrrolylalkylaminen wandte sich jedoch nahezu niemand zu. Davon angetrieben, untersuchten *Herz* et al. 1956 eine Reihe von Pyrrolylalkylaminen [2]. Die Verbindungen **9**-**13** wurden in dieser Publikation präparativ beschrieben. 1-(2-Pyrrolyl)-2-aminopropan (**14**) wurde 1962 bei einer Synthese als Zwischenprodukt benötigt und wurde somit zumindest präparativ dokumentiert [5].



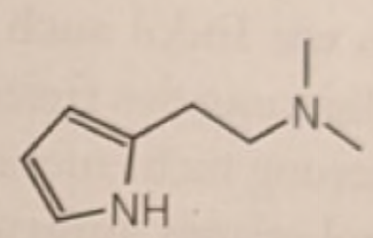
8



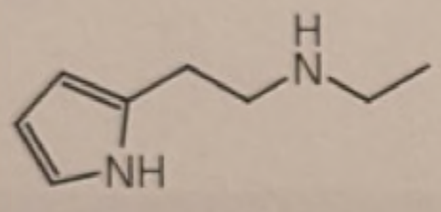
9



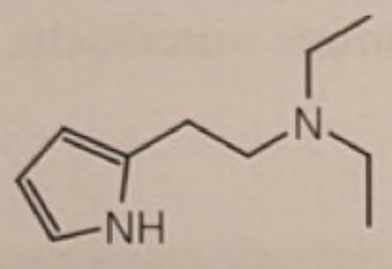
10



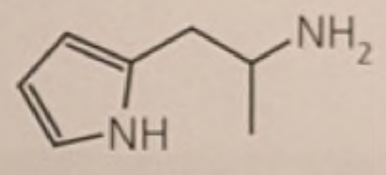
11



12



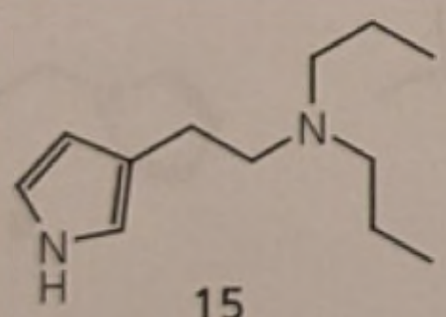
13



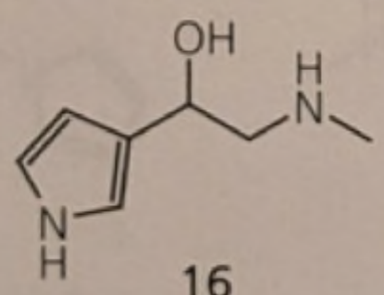
14

4.1.3. 3-Pyrrolylalkylamine

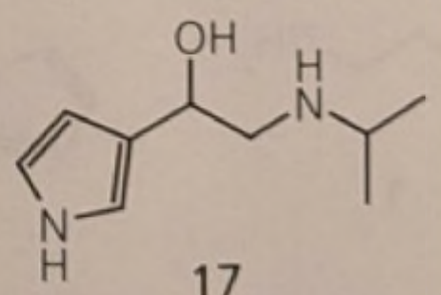
Die 3-Pyrrolylalkylamine sind vor allem präparativ beschrieben worden. So z.B. 2-(3-Pyrrolyl)-*N*,*N*-dipropyl-ethylamin (**15**) [6] und die β-Hydroxy-Derivate **16**-**18** [7] sowie **19**-**20** [8].



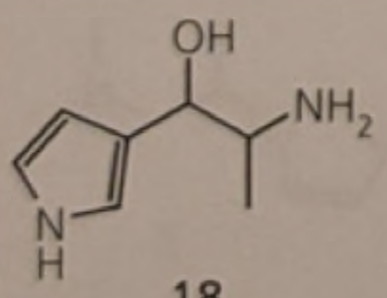
15



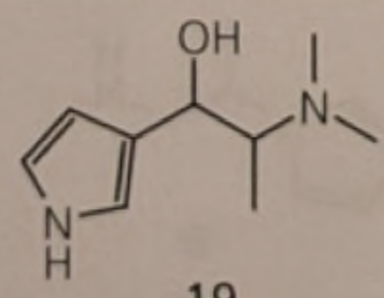
16



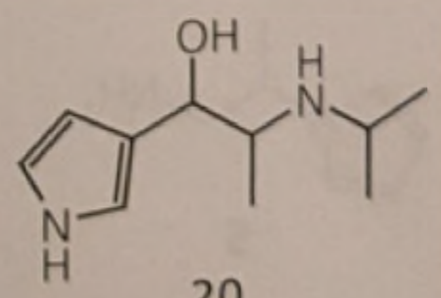
17



18



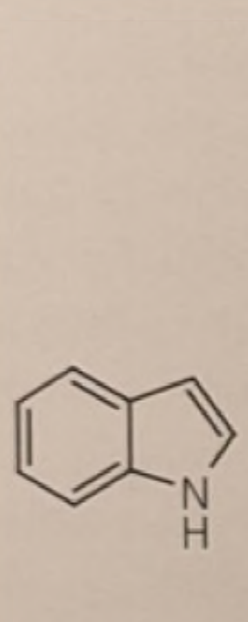
19



20

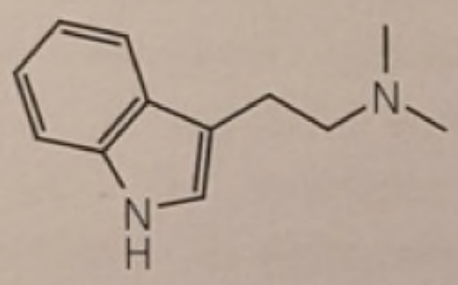
An dieser Stelle sei noch auf die enorm bedeutsame Gruppe der Indole hingewiesen. Indol (**21**) ist ein mit Benzen annelliertes Pyrrol. Es ist eine gängige Struktur, welche in vielen

pharmazeutischen Wirkstoffen sowie in Naturstoffen anzutreffen ist. Sie ist derart weit verbreitet, dass dazu ohne weiteres ein eigenständiges Werk kreiert werden könnte (dem interessierten Leser sei zumindest betreffend psychedelisch wirksame Tryptamine und Ergoline das Standardwerk *TiHKAL* von *Shulgin* und *Shulgin* wärmstens empfohlen [9]). Es wird deshalb hier bewusst darauf verzichtet, auf die – wenn auch sehr spannenden – Indole, Tryptamine (z.B. den psychedelischen Naturstoff DMT, **22**, oder den Neurotransmitter Serotonin; 5-HT, **23**), Ergoline (z.B. das potente Psychedelikum LSD, **24**) und einige weitere einzugehen; eine kleine Übersicht ist im Exkurs Naturstoffe zu finden. Wer sich eingehend mit der serotonergen Neurotransmission auseinandersetzen möchte, der sei auf ausführliche Standardwerke verwiesen [10, 11].



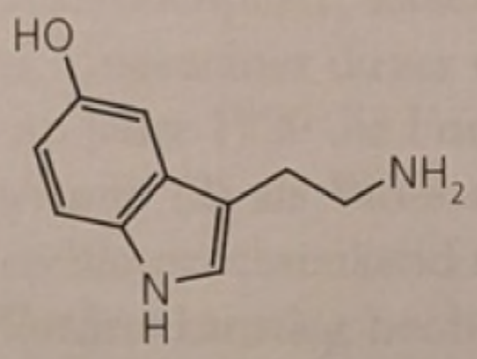
21

Indol



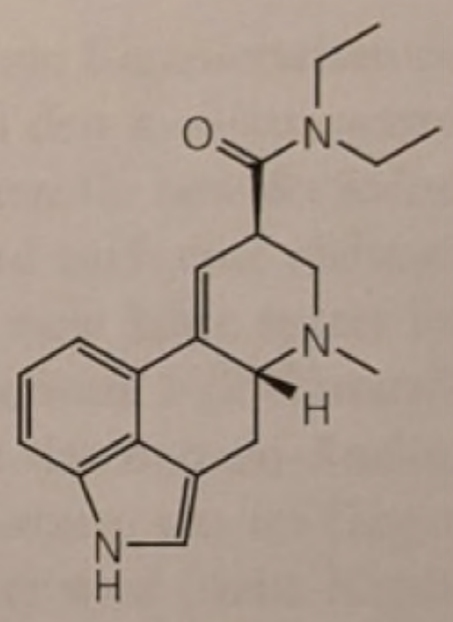
22

DMT



23

Serotonin
(5-HT)



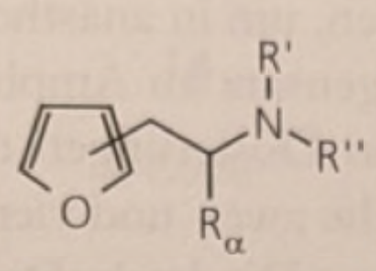
24

LSD

Literatur

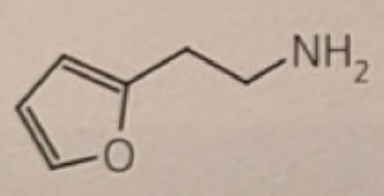
[1] O. Klamerth, W. Kutscher. *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 444.
[2] W. Herz, D.S. Raden, D. R. K. Murty. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 896.
[3] I. Putokhin. *J. Russ. Phys-Chem. Soc.* **1930**, *62*, 2226.
[4] O. Klamerth, W. Kutscher. *Z. Physiol. Chem.* **1952**, *289*, 229.
[5] W. Schuett, H. Rapoport. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2266.
[6] V. J. Demopoulos. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 635.
[7] C. D. Micheli. *Farmaco, Ed. Sci.* **1984**, *39*, 277.
[8] C. D. Micheli. *Farmaco, Ed. Sci.* **1986**, *41*, 913.
[9] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *TiHKAL - The Continuation*. Transform Press: Berkeley, CA, 1997.
[10] B. L. Roth. *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*. Springer: Berlin, D, 2006.
[11] B. Olivier, I. Van Wijngaarden, W. Soudijn. *Serotonin Receptors & Their Ligands*. Elsevier Science Ltd.: Amsterdam, NL, 1997.

4.2. Furanylalkylamine



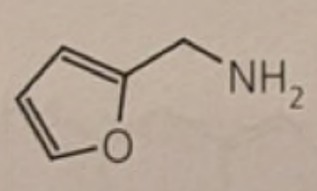
4.2.1. 2-Furanylalkylamine

Im Vergleich zu Thiophen unterscheiden sich die physicochemischen Eigenschaften des Furans weitaus mehr von Benzen. Furan wird zwar wie Thiophen zu den π-elektronenreichen Heteroaromaten gezählt. Die hohe Elektronegativität des Sauerstoffs bewirkt jedoch eine schwächere Delokalisation der freien Elektronenpaare; daher wird auch eine nichtaromatische Elektronenverteilung angenommen. Ungeachtet dieser erst viele Jahre später folgenden Erkenntnisse wurden beispielsweise im Jahre 1920 die Furanderivate 1-(2'-Furanyl)-2-ethylamin (2-FEA; **1**) und 2-Furanylmethylamin (**2**) als Bioisostere der Benzen-Analoga untersucht [1, 2]; beide Verbindungen wirkten blutdrucksenkend in Katzen, was im Gegensatz zu 2-Phenethylamin (**3**) steht, wo ein Blutdruckanstieg beobachtet wird (siehe Kapitel 1). Weiter erwähnt ein Patent aus dem Jahre 1933 das Ephedrin-Analogon **4**, ohne nähere Angaben zur Pharmakologie [3].

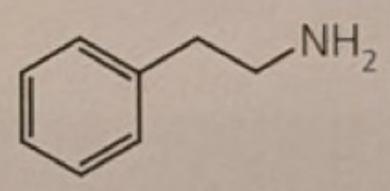


1

2-FEA

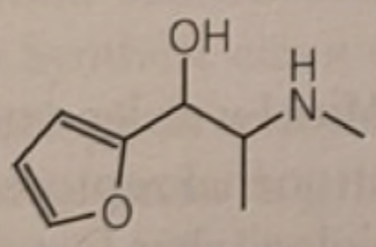


2

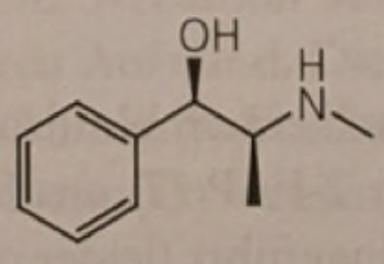


3

PEA



4



5

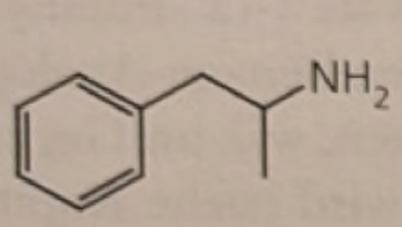
(-)-Ephedrin

Durch die Erkenntnisse, dass Thiophen manchmal gut als Bioisoster in biologisch aktiven Phenylverbindungen fungiert (siehe Kapitel 4.3), wurden *Erlenmeyer* und *Simon* 1941 motiviert, Furan in biologisch aktiven Verbindungen näher zu untersuchen und einzuführen [4]. Die schon damals bekannten Wirkungen von Phenylalkylaminen und insbesondere von Amphetamin (**6**) veranlasste die beiden Autoren, die drei 2-Furanylalkylamine **7-9** als Analoge herzustellen.

Im gleichen Jahr veröffentlichten *Alles* und *Feigen* ihre Studie zur Wirkung von 2-FAP

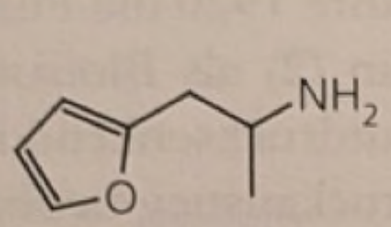
(**7**) [5]. Sie verglichen es mit der pharmakologischen Wirkung von Amphetamin (**6**) und dem Thiophen-Analog 2-THAP (**10**; siehe Kapitel 4.3). 2-FAP (**7**) zeigte in allen Untersuchungen eine wesentlich schwächere Wirkung. So musste beispielsweise von 2-FAP (**7**) die dreifache Menge verwendet werden, um in anästhesierten Hunden einen vergleichbaren Blutdruckanstieg zu erzielen. Im Gegensatz zu Amphetamin (**6**) und 2-THAP (**10**) konnte mit 2-FAP (**7**) in Mäusen bei tieferen Dosierungen die motorische Aktivität nicht gesteigert werden (i.v.; 0.1mmol/kg). Erst die zwei- und vierfache Dosis bewirkte, wenn auch nur sehr kurz, eine stimulierende Wirkung. Die letale Dosis (LD_{50}) von 2-FAP (**7**) wurde auf 2mmol/kg bestimmt und lag somit rund dreimal höher als die von 2-THAP (0.6mmol/kg beide i.p.; Maus, als Sulfatsalze).

Die drei Verbindungen **6**, **7** und **10** wurden 1941 von den Autoren *Alles* und *Feigen* auch eingenommen und verglichen (20–50mg p.o.; gelöst in Wasser, als Sulfatsalze) [5]. Wie 2-THAP (**10**, siehe auch Kapitel 4.3.1) zeigte auch 2-FAP (**7**) einen deutlich geringeren Einfluss auf den Blutdruck, verglichen mit Amphetamin. 2-FAP (**7**) bewirkte nur in einer Versuchsreihe (20mg) bei einer Person während dem schwachen Anstieg des Blutdrucks eine gelegentliche ZNS-Stimulierung.



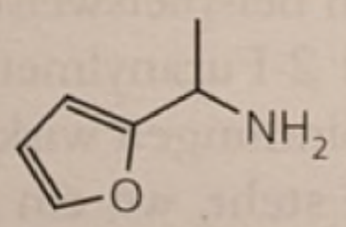
6

Amphetamin

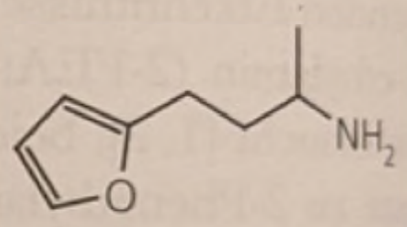


7

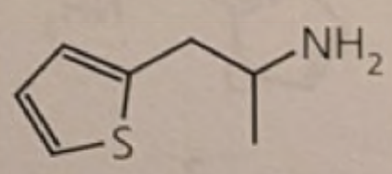
2-FAP



8



9

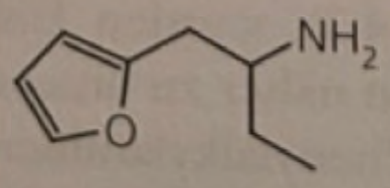


10

2-THAP

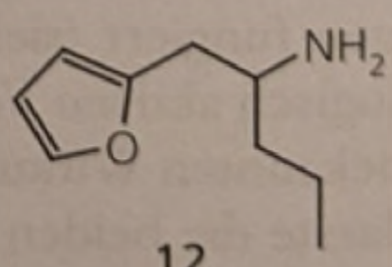
Auf der Suche nach einem blutdrucksenkenden Mittel wurden von diversen Heteroarylalkylaminen und von 2-FAP (**7**) am Stickstoff Elektronenakzeptoren wie z.B. *N*- Dithiocarbamoylgruppen eingeführt (leider ohne Angabe biologischer Daten) [8].

Zur Untersuchung von Nitroolefin-Derivaten wurden 1950 unter anderen β-Arylnitroolefinen die drei 2-Furanylderivate **7**, **11** und **12** hergestellt [6]. Weiter beschrieben *McCarthy* und *Kahl* 1956 die Synthese von **1**, **7** und **13-15** [7].

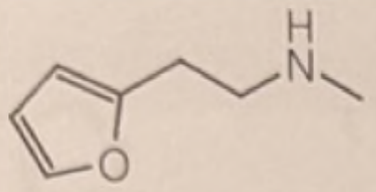


11

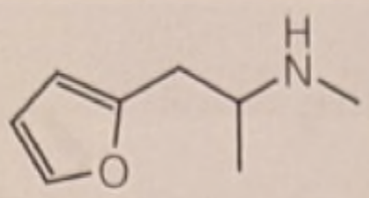
2-FAB



12

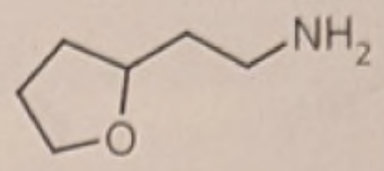


13



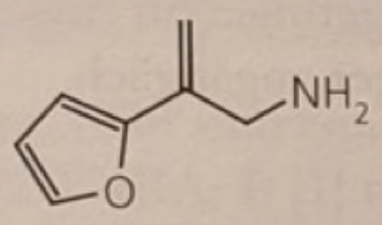
14

2-FMAP

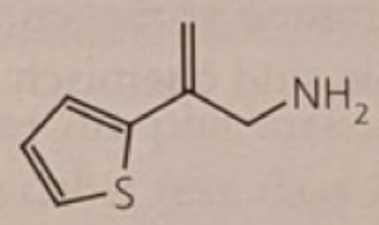


15

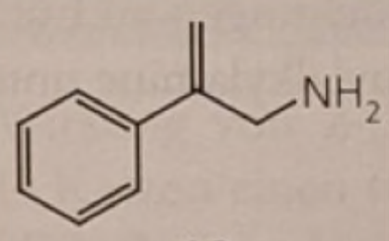
Das 2-(2-Furanyl)-2-propenylamin **16** wurde als möglicher Inhibitor der Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) getestet und mit anderen Arylstrukturen verglichen [9]. Bei den *In-vitro*-Tests (DBH aus der Nebenniere des Rindes) zeigte **16** (K_i= 410µM) im Vergleich zu dem 2-Thienyl-Analogon **17** (K_i= 35µM) eine 10mal schwächere DBH-Inhibition, und gegenüber dem Phenyl-Analogon **18** (K_i= 13000µM) eine 300mal stärkere DBH-Inhibition. Das Enzym DBH wandelt in den noradrenergen Nervenendigungen Dopamin in Norepinephrin um. Durch seine Hemmung steht mehr Dopamin und weniger Norepinephrin zur Verfügung. Es wird angenommen, dass DBH-Hemmstoffe zur Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen oder Cocainabhängigkeit angewendet werden könnten.



16



17

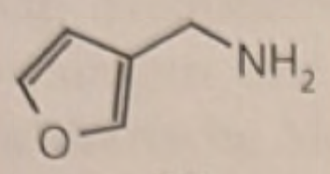


18

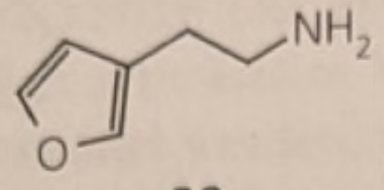
4.2.2. 3-Furanylalkylamine

Die 3-Furanylalkylamine sind nur sehr spärlich in der Literatur beschrieben, vermutlich aus folgendem Grund: Wie Thiophen lässt sich auch Furan mit Elektrophilen meistens sehr selektiv in 2-Position substituieren. Furane, die in 3-Position substituiert sind, erfordern demnach für ihre Synthese einen deutlich größeren Aufwand. Die im Vergleich zu den 2-Thienyl-Derivaten biologisch sehr schwach aktiven 2-Furanyl-Verbindungen boten wenig Anlass, aufwändige Synthesen in Angriff zu nehmen. Dennoch werden hier einige der wenigen beschriebenen 3-Furanylalkylamine gezeigt.

Die beiden Verbindungen 3-Furanylmethylamin (**19**) und 1-(3-Furanyl)-2-ethylamin (3-FEA; **20**) wurden als Intermediate bei einer Synthese benötigt (3-FEA wurde als sehr instabil bezeichnet) [10]. Verbindung **21** wurde als möglicher Inhibitor der Dopamin-β-Hydroxylase getestet [9]. **21** (K_i= 230µM) zeigte bei einem *In-vitro*-Experiment (DBH aus Nebenniere des Rindes) eine vergleichbare Aktivität wie sein 2-Furanyl-Analog **16** (K_i= 410µM). Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass bei den Thienyl-Verbindungen die 2-Thienyl-Verbindung **17** (K_i= 35µM) gegenüber dem 3-Thienyl-Derivat **22** (K_i= 570µM) eine zehnmal stärkere Inhibition aufwies. Interessanterweise erwies sich das Phenyl-Analogon **18** als inaktiv (K_i= 13000µM), so dass hier durch Einführen eines Heteroaromaten eine deutliche Steigerung der Potenz zur Hemmung dieses Enzyms erreicht wird.

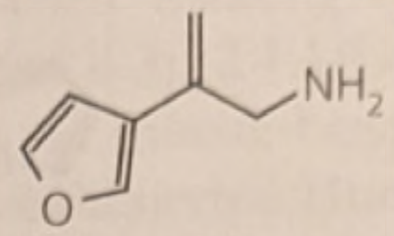


19

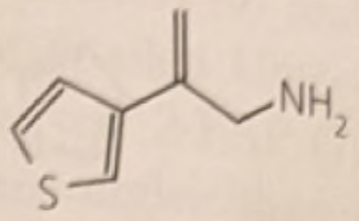


20

3-FEA



21



22

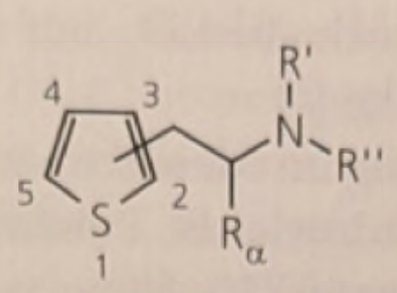
Zusammenfassung

Furan als Bioisoster ist in unsubstituierten Heteroarylalkylaminen deutlich weniger verwendet worden als Thiophen. Falls die Aromatizität eine entscheidende Rolle spielt, dürfte das Verwenden eines Furan-Heterocyclus nicht zum Erfolg führen. Es stellt sich zudem die Frage nach der metabolischen Stabilität von einfachen Furan-Derivaten, da Furanyl-Derivate eine erhöhte Reaktivität zeigen, insbesondere in biologischer Umgebung. Die untersuchten 2-Furanylalkylamine wiesen allgemein eine deutlich schwächere Wirkung auf als ihre Phenyl- oder 2-Thienyl-Kontrahenten. Vermutlich liegt darin der Grund, weshalb keine ausgeprägteren Untersuchungen zu Furanylalkylaminen vorliegen. In noch geringerem Ausmaß wurden die 3-Furanylalkylamine untersucht. Sie sind chemisch schwieriger zugänglich.

Literatur

[1] A. Windaus, O. Dalmer. *Chem. Ber.* **1920**, *53*, 2304.
[2] M. Fujii. *Ber. Ges. Physiol.* **1926**, *37*, 905.
[3] G. Hildebrandt, W. Klavehn. Verfahren zur Herstellung von linksdrehenden Aminopropanolen. DE585667, 1933.
[4] M. S. H. Erlenmeyer. *Helv. Chim. Acta.* **1941**, *24*, 1210.
[5] G. A. Alles, G. A. Feigen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1941**, *72*, 265.
[6] H. B. Hass, A. G. Susie, R. L. Heider. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 8.
[7] W. C. McCarthy, R. J. Kahl. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1118.
[8] W. O. Foye, S. Tovivich. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 591.
[9] T. M. Bargar, R. J. Broersma, L. C. Creemer, J. R. McCarthy, J. M. M. Hornsperger, M. G. Palfreyman, J. Wagner, M. J. Jung. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 315.
[10] A. Arnoldi, G. Bregante, P. Caldirola, L. Merlini, B. Tamburini. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1169.

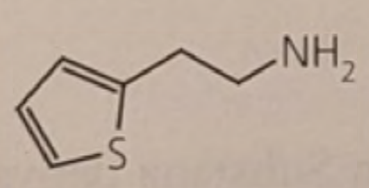
4.3. Thienylalkylamine



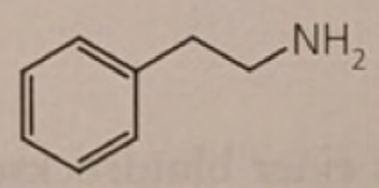
Unter den π-elektronenreichen Heteroaromaten besitzt Thiophen den ausgeprägtesten aromatischen Charakter. Dass es eine ähnliche Verhaltensweise wie Benzen aufweist, wurde früh erkannt. Den aromatischen Charakter zeigt Thiophen vor allem in den elektrophilen Substitutionen. Diese verlaufen im Allgemeinen leichter als beim Benzen. Aufgrund der dem Benzen nahen physico-chemischen Verwandtschaft wurden dementsprechend viele Substanzen hergestellt und biologisch untersucht.

4.3.1. 2-Thienylalkylamine

Im Jahre 1930 untersuchte *Tainter* die pharmakologische Wirkung von 2-(2-Thienyl)-ethylamin (2-THEA; **1**) [1] und stellte dabei fest, dass 2-THEA in Katzen einen vergleichbar ausgeprägten Effekt auf den Blutdruck wie 2-Phenethylamin (PEA; **2**, siehe Kapitel 1) aufweist, es vermochte diesen bei Umgehung des Verdauungstrakts jeweils zu erhöhen. Weiter erzeugte die Vorverabreichung von Cocain bei beiden Verbindungen eine Antagonisierung dieses Effekts. Später konnten *Barger* und *Easson* (1938) [2] sowie *Blicke* und *Burkhalter* (1942) [3] mit ihren Untersuchungen ebenfalls eine sehr ähnliche Beeinflussung des Blutdrucks durch 2-THEA (**1**) und PEA (**2**) nachweisen.



1
2-THEA



2
PEA

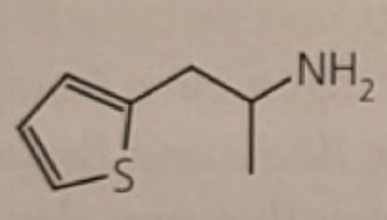
Diesen Erkenntnissen folgte eine Reihe weiterer Untersuchungen (zusammengefasst in [4]), und schließlich nahmen sich *Alles* und *Feigen* dem Amphetamin-Bioisoster 1-(2-Thienyl)-2-aminopropan (2-THAP; **3**) an [4]. Sie verglichen es zusammen mit 1-(2-Furyl)-2-aminopropan (**4**, siehe Kapitel 4.2.) und Amphetamin (**5**) unter anderem bezüglich der Beeinflussung des Blutdrucks (Hund), der motorischen Effekte (Maus), LD_{50} (Maus) und der Effekte im Menschen (jeweils als Sulfatsalze).

2-THAP (**3**) und Amphetamin (**5**) erhöhten den Blutdruck in anästhesierten Hunden bezüglich Intensität und Dauer vergleichbar. Die motorische Aktivität von Mäusen (0.1mmol/kg; i.p.) war vergleichbar, jedoch wurde sie von 2-THAP (**3**) während nur rund zwei Stunden, und von Amphetamin (**5**) etwa vier Stunden erhöht. Bei der doppelten Dosis zeigten einige Versuchstiere der Gruppe mit Amphetamin noch nach fünf Stunden eine erhöhte motori-

sche Aktivität, während sämtliche Mäuse, die 2-THAP (**3**) verabreicht bekamen, wieder ein normales Verhalten aufwiesen.

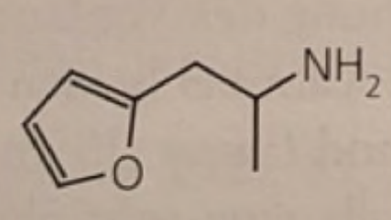
Die letale Dosis (LD_{50}) wurde für 2-THAP (**3**) auf 0.6mmol/kg (Maus; i.p.) bestimmt. Im Kaninchen (i.v., als HCl Salze) wurde die LD_{50} auf 0.2 mmol/kg bestimmt und die von Amphetamin (**5**) auf 0.09-0.1 mmol/kg [5].

Um die pharmakologische Wirkung im Menschen zu untersuchen, wurden von den beiden Autoren *Alles* und *Feigen* der Blutdruck, die Pulsfrequenz und das psychische Befinden unter der Wirkung der Substanzen geprüft (10–50mg; p.o., gelöst in Wasser). Es war derselbe *Alles*, welcher Jahre zuvor die zentrale Wirkung von Amphetamin im Selbstversuch entdeckte (1929, siehe Kapitel 2) Im Vergleich zu Amphetamin verursachte 2-THAP (**3**) einen wesentlich schwächeren Anstieg des Blutdrucks auf. Hier stellten beide Versuchspersonen offenbar keine Stimulation oder erhöhte Wachheit durch 2-THAP (**3**) fest. Aktuellere Untersuchungen zeigten jedoch, dass 2-THAP (**3**) bei oraler Applikation ein mit Amphetamin (**5**) vergleichbares, wenn auch schwächeres Wirkspektrum mit sich bringt (Psychostimulans, gesteigerte motorische Aktivität) [6, 7]. Die Dauer ist kürzer (2–5h zu 4–6h), und die Dosis höher (20–80mg zu 5–50mg), was qualitativ mit den Untersuchungen am Tier korreliert. Auffallend war, dass eine Versuchsperson nach der Einnahme der Substanz einige Stunden eine intensive, nach Schwefel riechende Ausdünstung über die Haut feststellte. Dieses Phänomen kann übrigens auch bei Ratten beobachtet werden, denen man das schwefelhaltige Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) verabreicht. Es scheint, dass 2-THAP (**3**) zu Schwefelverbindungen metabolisiert wird, die durch ihren ausgeprägten Geruch selbst an der Haut wahrgenommen werden.



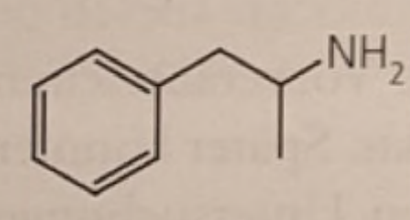
3

2-THAP



4

2-FAP



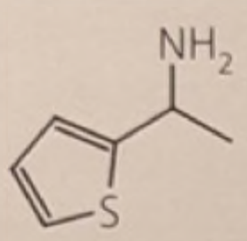
5

Amphetamin

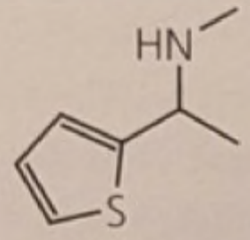
Auf der Suche nach einer blutdrucksenkenden Substanz derivatisierten *Føye* et al. 1979 nebst anderen Heteroarylalkylaminen 2-THAP (**3**) mit verschiedenen elektronenziehenden Gruppen am basischen Stickstoff [8]. Ihre Idee war, das Stimulans Amphetamin (**5**) als Grundstruktur zu verwenden und dabei unter anderem anstelle des Phenylrings einen Heteroaromaten zu verwenden und zudem die Basizität des Stickstoffs durch Modifikation stark zu senken (siehe auch Kapitel 3.3). Sie stellten zu diesem Zweck das *N*-Methylthioureido, *N*-Dithiocarbamoyl-, *N*-Methansulfonyl-, *N*-Trifluormethansulfonyl- und *N*-Trifluoracetyl-Derivat her. Auch hier stellten die Autoren in einer Vorabklärung fest, dass 2-THAP (**3**) ein ähnliches Verhaltensmuster wie Amphetamin (**5**) aufweist (*in vivo*, Ratten).

1942 wurde eine Reihe von 2-Thienylalkylaminen (**6-15**, **1** und **3**) mit den entsprechenden Phenylalkylaminen bezüglich der Blutdruckveränderung verglichen (Spezies nicht angegeben) [3]. Sämtliche untersuchten 2-Thienyl-Verbindungen zeigten signifikant vergleichbare Werte (Tabelle 1).

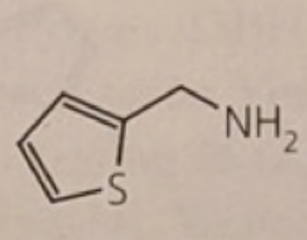
2-THMAP (**13**) entfaltet nach der Einnahme ähnlich wie das Phenyl-Analogon Methamphetamin (**16**) eine psychostimulierende Wirkung, die von einer gesteigerten motorischen Aktivität begleitet wird [6]. Wie bei dem Paar 1-(2-Thienyl)-2-aminopropan (2-THAP; **3**) und Amphetamin (**5**) ist auch die 2-Thienyl-Verbindung **13** weniger potent als Methamphetamin (**16**) und die Wirkzeit fällt kürzer an. Eine Versuchsperson schilderte bei der nasalen Applikation von 2-THMAP (**13**) ein ähnliches akutes Suchtverhalten wie bei Cocain (kurze Wirkzeit, schnelles Verlangen nach erneuter Zufuhr). In letzter Zeit wurde 2-THMAP (**13**) unter dem Namen MPA oder Methiopropamin auf diversen Internetseiten als „Legal High" angepriesen.



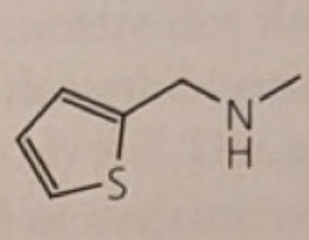
6



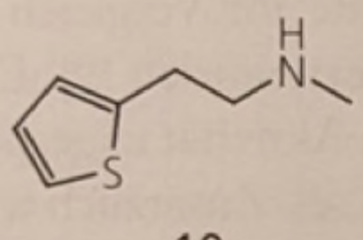
7



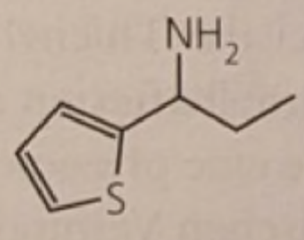
8



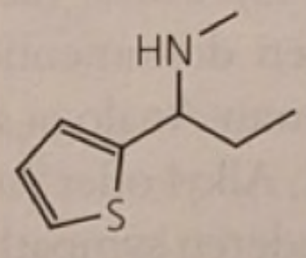
9



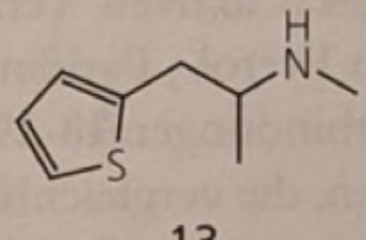
10



11

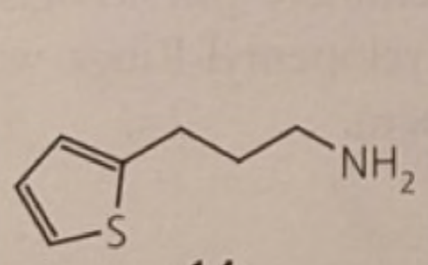


12

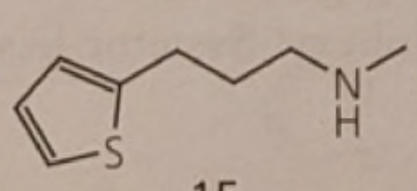


13

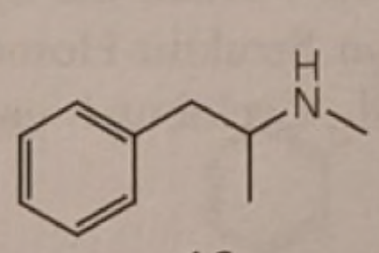
2-THMAP, MPA



14



15



16

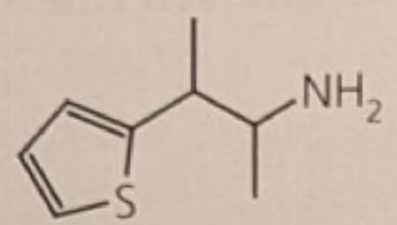
Methamphetamin

Tabelle 1. Vergleich der 2-Thienylalkylamine **6**-**15**, **1** und **3** mit den entsprechenden Phenylalkylaminen bezüglich ihrer blutdrucksteigernden Wirkung (Pressoraktivität).

Verbindung	Pressoraktivität		Verbindung	Pressoraktivität	
	Thienyl-Derivat	Phenyl-Analog		Thienyl-Derivat	Phenyl-Analog
1	++[a)]	++	**10**	++	++
3	++	++	**11**	0	0
6	0[b)]	0	**12**	0	-
7	0	-[c)]	**13**	++	-
8	0	0	**14**	+[d)]	+
9	0	-	**15**	+	-

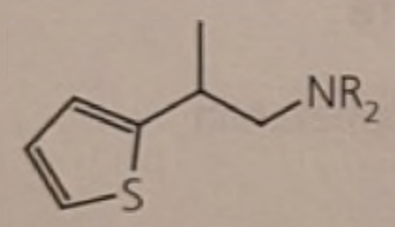
a) Deutliche Aktivität; b) Keine Aktivität; c) Verbindung bzw. Daten nicht vorhanden; d) Mässige Aktivität.

Warren et. al untersuchten beim Design eines flüchtigen Amins, das eine bronchiale Entspannung auslösen und dabei möglichst eine geringe Toxizität und wenig ZNS-Stimulation mit sich bringen sollte, unter vielen Phenylalkylaminen auch die beiden Bioisostere 1-(2-Thienyl)-2-aminopropan (2-THAP; **3**) und 2-(2-Thienyl)-3-aminobutan (**17**) [5]. Auch hier zeigte sich, dass diese beiden Bioisostere den Blutdruck deutlich steigerten und vergleichbar mit ihren Phenyl-Analoga waren (1mg/kg; i.v., Hunde). Die Toxizität wurde geringer als die der Phenyl-Analoga festgelegt.

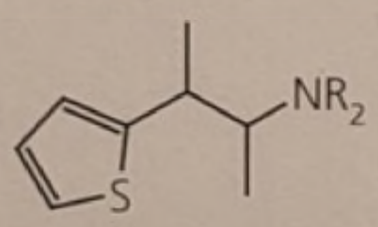


17

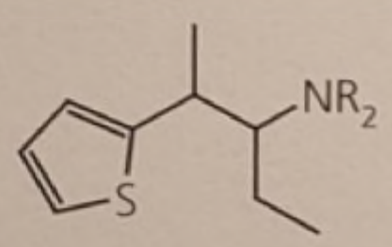
In einem US-Patent (1945) wurde die Herstellung von diversen potenziell pharmakologisch aktiven Verbindungen dokumentiert, wobei die Thienyl-Derivate im Vergleich zu den Pyrrol-, Pyridin- und Furan-Analoga als die vorteilhaftesten deklariert wurden [9]. Den Verbindungen **18-29** (R = H, Alkyl oder Aryl) wurde eine physiologische Aktivität zugesprochen, die vergleichbar mit anderen sympathomimetischen Verbindungen sei. Zusätzlich wurde eine generell tiefere Toxizität als bei den Phenyl-Derivaten festgestellt. Die Substanzen **28** und **29** (beide mit R = H) wurden 1950 ein weiteres Mal in einem US-Patent erwähnt [10]. Des Weiteren wurden die Synthese und Hinweise auf anwendbare physiologische Eigenschaften von Struktur-Homologen gegeben (anstelle des Cyclopentyl-Rings wurden auch Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Cyclohexyl-Systeme beschrieben).



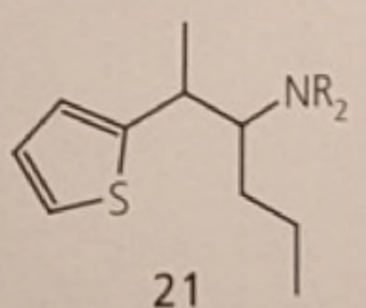
18



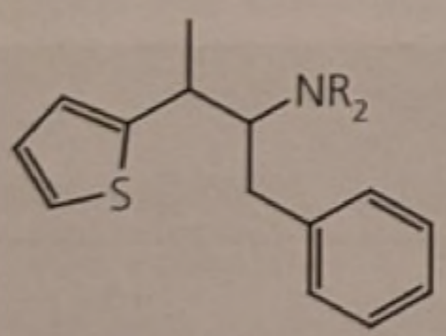
19



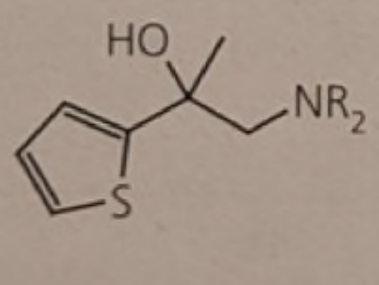
20



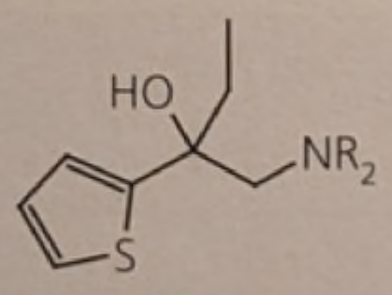
21



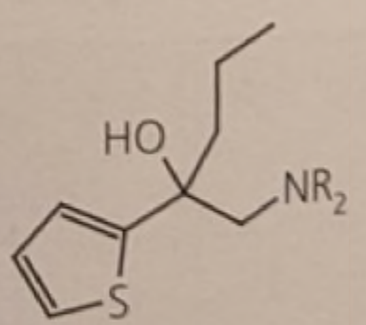
22



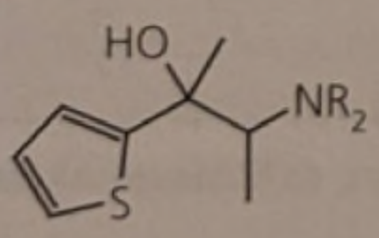
23



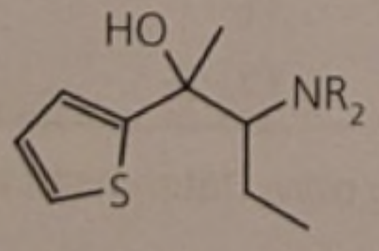
24



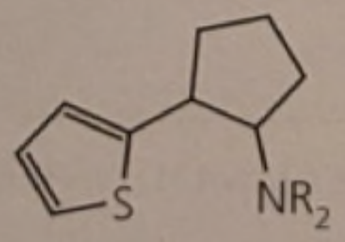
25



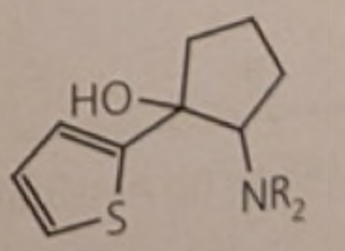
26



27



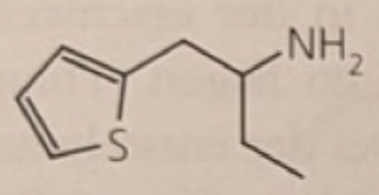
28



29

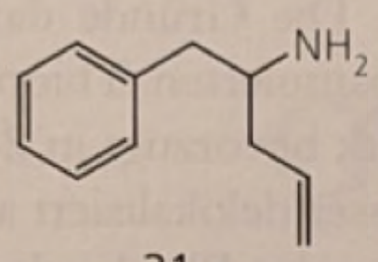
Bei Untersuchungen zur Chemie von Heterocyclen wurde unter anderem die Synthese von **1**, **3** und **30** (1-(2-Thienyl)-2-aminobutan; 2-THAB) beschrieben [11]. Mit dem Ziel, die von Aletamin (1-Phenyl-2-aminopenten; **31**) bekannten analgetischen Eigenschaften durch eine ähnliche Struktur hervorzuheben, wurden eine Vielzahl von analogen Verbindungen untersucht [12]. Darunter befand sich auch das Thiophen-Analog **32** (1-(2-Thienyl)- 2-aminopenten). Die Autoren betonten, dass mit den vielen getesteten Substanzen allgemein keine signifikante Verstärkung der von Aletamin bekannten Eigenschaften erzielt wurde.

Die drei 2-Thienylalkenylamine **33-35** wurden bei der Suche nach Inhibitoren von Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) untersucht [13]. Die Verbindung **36** diente als Leitstruktur. **33** (K_i= 35μM) erwies sich in einem *In-vitro*-Experiment (DBH aus Nebenniere des Rindes) als potenter DBH-Inhibitor und wies eine fast 400-fache Verstärkung der inhibitorischen Aktivität gegenüber dem entsprechenden Phenyl-Analog **36** (K_i= 13000μM) auf. Das α-Me-Analogon **35** war rund 10-mal schwächer (K_i= 360μM). Weiter zeigte **33** *in vivo* eine zeitabhängige antihypertensive Aktivität (i.p., in hypertensiven Ratten).



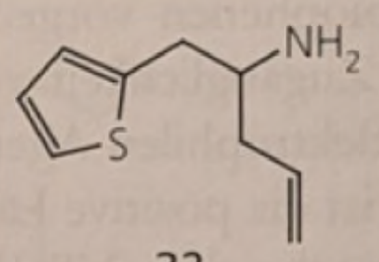
30

2-THAB

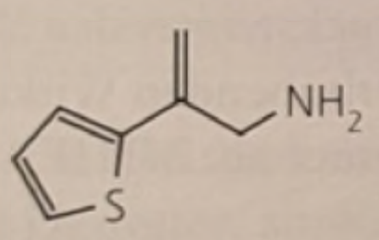


31

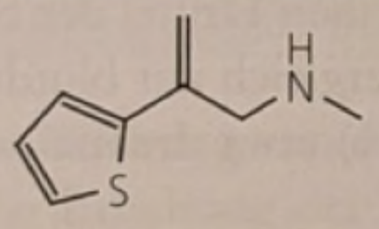
Aletamin



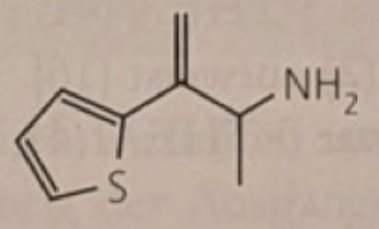
32



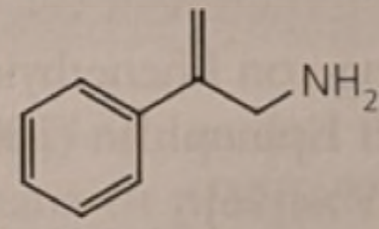
33



34

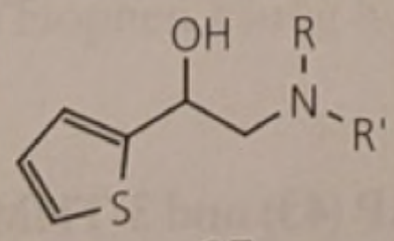


35



36

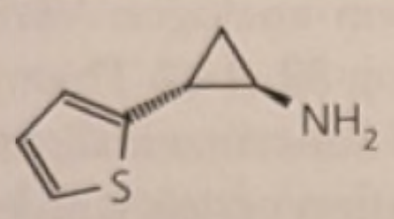
Corral et al. untersuchten bei der Suche nach Betablockern Verbindungen des Typs **37** (R und R'= H, iPr, tBu etc.) [14]. Speziell ringchlorierte analoge Verbindungen erwiesen sich als potente β-Blocker. Die Struktur ähnelt den Phenylethanolaminen (siehe Kapitel 3.5).



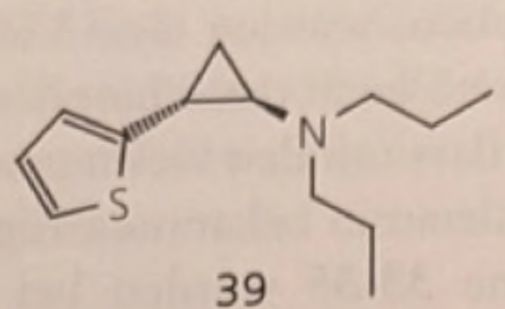
37

Bei der Untersuchung von diversen *trans*-2-Aryl-*N*,*N*-dipropylcyclopropylaminen wurden auch die beiden 2-Thienyl-Derivate **38** und **39** hergestellt [15]. **38** ist das Strukturanaloge von Tranylcypromin (**40**), ein unselektiver MAO-Hemmer (siehe Kapitel 3.11). Verbindung **39** (Racemat und deren Enantiomere) wurde auf die Wechselwirkung mit 5-HT_{1A}-Rezeptoren getestet [15]. Sie zeigte in Radioligand-Verdrängungsstudien (hippocampale und kortikale 5-HT_{1A}-Rezeptoren von Ratten) mit [^{3}H]-8-OH-DPAT eine hohe Affinität, wobei das

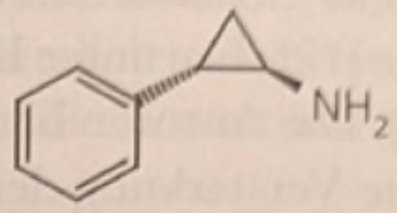
(1*R*,2*R*)-Enantiomer die 75-fache Affinität seiner Antipode aufwies (K_i= 11 *vs.* 820nM). Das aktivere Enantiomer verhielt sich bei *In-vivo*-Experimenten als partieller Agonist.



38



39

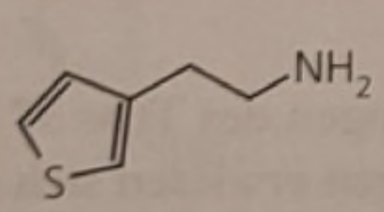


40

4.3.2. 3-Thienylalkylamine

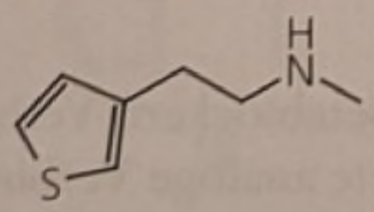
Lange Zeit wurden die Untersuchungen von Thiophen als Bioisoster nur an 2-substituierten Thiophenen vorgenommen. Die Gründe dafür dürften in der erschwerten synthetischen Zugänglichkeit von 3-substituierten Thiophen-Derivaten liegen. Thiophen reagiert mit elektrophilen Agenzien stark bevorzugt in 2-Position (bei der entstehenden Zwischenstufe ist die positive Ladung besser delokalisiert als bei einem Angriff an 3-Position).

Die Tatsache, dass 2-THEA (**1**) eine den Blutdruck steigernde Wirkung vergleichbar dem Phenylethylamin (**2**) aufweist, und andere 2-Thienyl-Derivate mit den Phenyl-Verbindungen sehr große Ähnlichkeiten zeigen, veranlasste *Campaigne* und *McCarthy* 1954, die entsprechenden 3-Thienyl-Derivate **41-44** zu untersuchen [16]. Die Synthese wurde beschrieben, und ein Experiment zeigte, dass 3-THEA (**41**) rund einen Drittel der blutdrucksteigernden Wirkung von Phenethylamin (**2**) aufweist [16]. Im Vergleich zur blutdruckerhöhenden Wirkung von Epinephrin (100%) war 3-THEA (**41**, 0.76%) etwa dreimal wirksamer als 2-THEA (**1**, 0.19%)[16].

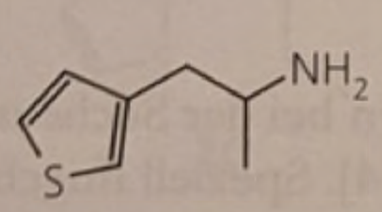


41

3-THEA

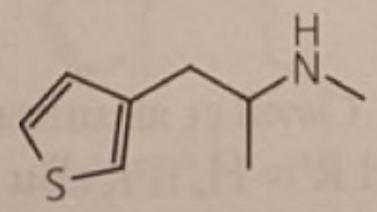


42



43

3-THAP



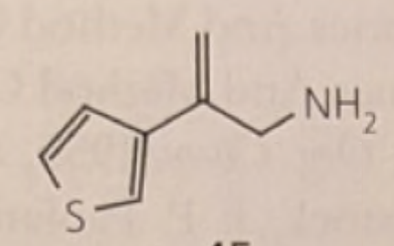
44

3-THMAP

Die beiden Verbindungen 3-THAP (**43**) und 3-THMAP (**44**) wurden wie 2-THAP (**3**) und 2-THMAP (**13**) bezüglich ihrer psychopharmakologischen Wirkung mit Amphetamin und Methamphetamin verglichen [6, 7]. Auch sie führten zu ähnlichen Effekten wie Amphetamin (**5**) resp. Methamphetamin (**16**), es wird jedoch eine höhere Dosis benötigt. Die Wirkdauer von 50mg 3-THAP (**43**) betrug rund 6 Stunden. Interessanterweise wurden im Gegensatz zum Regioisomer 2-THAP (**3**) bei 3-THAP (**43**) keine unangenehmen schwefelartigen Ausdünstungen nach Einnahme festgestellt (siehe Kapitel 4.3.1).

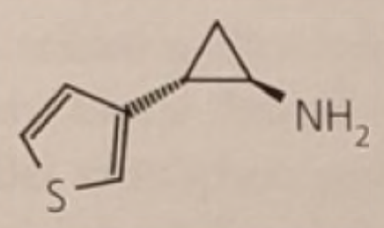
Das Derivat **45** wurde als möglicher Inhibitor der Dopamin-β-Hydroxylase getestet [13]. Substanz **45** (K_i= 570μM) zeigte zwar eine deutlich schwächere inhibitorische Aktivität

als sein 2-Thienyl-Analog **33** (K_i= 35μM), jedoch war es immer noch viel potenter als die Phenyl-Verbindung **36** (K_i= 13000μM).

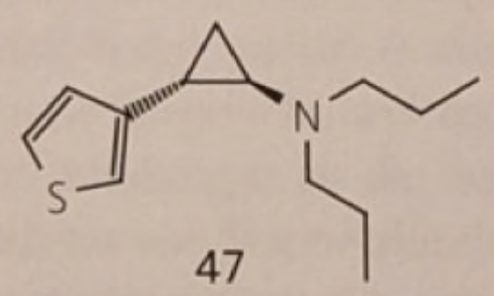


45

Wie die 2-Thienyl-Verbindungen **38** und **39** wurden auch die 3-Thienyl-Derivate **46** und **47** als Tranylcypromin-Analoga hergestellt, und Verbindung **47** untersuchte man auf die Wechselwirkung mit 5-HT_{1A}-Rezeptoren [15]. Dessen Affinität war verglichen mit **39** (K_i= 21 *vs.* 11nM) leicht tiefer.



46



47

Zusammenfassung

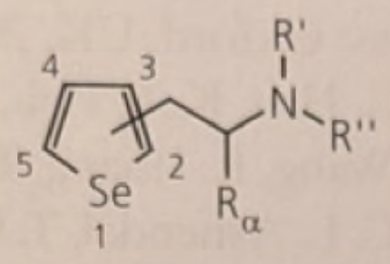
Die pharmakologische Wirkung von Thiophen-Derivaten ist im Vergleich zu den Phenyl-Derivaten ähnlich. Die Erhaltung der Wirkung der Ausgangssubstanz ist praktisch bei allen untersuchten Thiophen-Derivaten beobachtet worden, oft schwächer, in einzelnen Fällen stärker. Durch die im Menschen kürzere Wirkzeit der beiden Amphetamin-Bioisostere 2-THAP (**3**) und 3-THAP (**43**) sowie der Methamphetamin-Bioisostere 2-THMAP (**13**) und 3-THMAP (**44**) kann man in diesen Fällen von einem schnelleren Metabolismus ausgehen. In diversen Untersuchungen erwiesen sich die Thienylalkylamine als weniger toxisch als ihre Benzen-Kontrahenten. Allgemein wurden unter den hier gezeigten Substanzen die 3-Thienyl-Derivate im Vergleich zu den 2-Thienyl-Verbindungen als weniger toxisch beschrieben. Dies lässt den Schluss zu, dass sich Thiophen häufig hervorragend als Bioisoster für Benzen eignet.

Literatur

[1] M. L. Tainter. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **1930**, *3*, 584.
[2] G. Barger, A. P. T. Easson. *J. Chem. Soc.* **1938**, 2100.
[3] F. F. Blicke, J. H. Burckhalter. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 477.
[4] G. A. Alles, G. A. Feigen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1941**, *72*, 265.
[5] M. R. Warren, D. G. Marsh, C. R. Thompson, R. S. Shelton, T. J. Becker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1943**, *79*, 187.

[6] Anonyme Untersuchungen; persönliche Mitteilungen, 2002.
[7] Anonyme Untersuchungen; persönliche Mitteilungen, 2008.
[8] W. O. Foye, S. Tovovich. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 591.
[9] G. J. V. Zoeren. Thienyl Amines And Method Of Making Them. US2367702, 1945.
[10] G. J. V. Zoeren. Cyclic Amines And Method Of Making Them. US2520516, 1950.
[11] R. T. Gilsdorf, F. F. Nord. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 807.
[12] F. J. McCarty, P. D. Rosenstock, J. P. Paolini, D. D. Micucci, L. Ashton, W. W. Bennetts, F. P. Palopoli. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 534.
[13] T. M. Bargar, R. J. Broersma, L. C. Creemer, J. R. McCarthy, J. M. M. Hornsperger, M. G. Palfreyman, J. Wagner, M. J. Jung. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 315.
[14] C. Corral, V. Darias, M. P. Fernendez-Tome, R. Madronero, J. d. Rio. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 882.
[15] J. Vallgarda, U. Appelberg, L. E. Arvidsson, S. Hjorth, B. E. Svensson, U. Hacksell. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1485.
[16] E. Campaigne, W. C. McCarthy. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4466.

4.4. Selenienylalkylamine

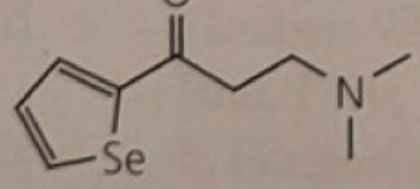


Selenophen (auch Selenol genannt) ist ein Mitglied der Chalkogenophene. Als Chalkogenophene werden diejenigen heterocylischen Fünfringe bezeichnet, die als Heteroatom ein Element aus der Reihe Chalkogene tragen (Periodensystem: O, S, Se, Te, Po). Die Aromatizität von Selenophen wird wie folgt eingestuft: Benzen > Thiophen > Pyrrol > Selenophen > Tellurophen > Furan [1].

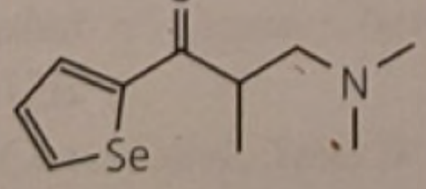
Selenophen ist ein selten verwendeter Heterocyclus. Er fand beispielsweise Verwendung in Molekülen, die als selektive Proteinkinase-C-Inhibitoren wirken (antitumorale Wirkung) [2]. Es wurde nur eine sehr kleine Anzahl Arylalkylamine hergestellt, welche Selenophen als Heteroaromat enthalten. Bei sämtlichen gefundenen Verbindungen ist die Seitenkette in Position 2 angebracht. Wahrscheinlich ist die relativ hohe Toxizität von Selenverbindungen im Allgemeinen für die seltene Anwendung von Selenophen in der medizinischen Chemie verantwortlich. Erster Hinweis für eine Selenvergiftung ist ein penetranter, knoblauchartiger Mundgeruch, der die Compliance selenhaltiger Arzneistoffe ebenfalls beeinträchtigen könnte.

Eine Forschungsgruppe der staatlichen Moskauer *Lomonossov*-Universität untersuchte in den 1950er Jahren in mehreren Arbeiten die Chemie von Selenophen. Darunter fiel auch die Aminomethylierung von Selenienylalkylketonen [3], wobei die Verbindungen **1** und **2** als heteroaryl-unsubstituierte Selenienylalkylamine beschrieben wurden (Anmerkung: die Amin-Funktion ist drei C-Atome vom Heteroaromat entfernt).

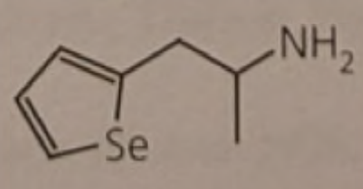
An der gleichen Universität wurde kurz darauf eine weitere, kleine Reihe von 2-Selenienylalkylaminen untersucht [4]. Als einzige Heteroaryl-unsubstituierte Verbindung beschrieben sie 1-(2-Selenienyl)-2-aminopropan (2-SAP, **3**), ein Analogon zu Amphetamin (**4**). Nebst der dokumentierten Synthese wurde erwähnt, dass die untersuchten Verbindungen in den pharmakologischen Tests zentral-sympathomimetische Eigenschaften und erstaunlicherweise eine deutlich geringere Toxizität als vergleichbare, in der Medizin verwendete Substanzen aufwiesen.



1

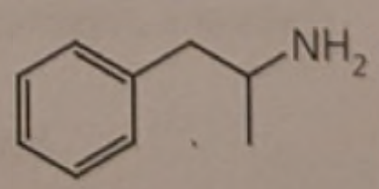


2



3

2-SAP



4

Amphetamin

Literatur

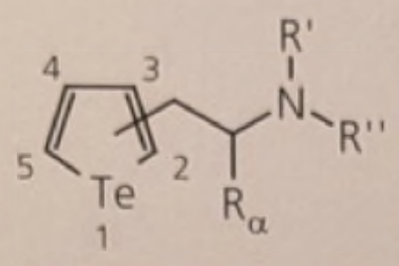
[1] A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 2nd. ed.; Elsevier Science Ltd., Pergamon Press: Oxford, UK, 2000.

[2] S.-H. Juang, C.-C. Lung, P.-C. Hsu, K.-S. Hsu, Y.-C. Li, P.-C.Hong, H.-S. Shiah, C.-C. Kuo, C.-W. Huang, Y.-C. Wang, L. Huang, T. S. Chen, S.-F. Chen, K.-C. Fu, C.-L. Hsu, M.-J. Lin, C.-J. Chang, C. L. Ashendel, T. C. K. Chan, K.-M. Chou, J.-Y. Chang. *Mol. Cancer. Ther.* **2007**, *6*, 193.

[3] K. Y. Yur'ev, N. K. Sadovaya. *Zhur. Obshchei Khim.* **1957**, *27*, 1587.

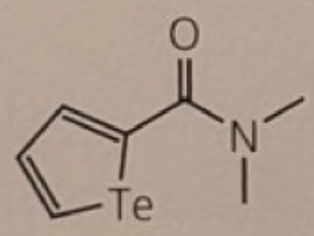
[4] N. N. Magdesieva, T. A. Balashova. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1971**, *7*.

4.5. Tellurolylalkylamine



Tellurophen (auch Tellurol genannt) ist das schwerste Mitglied der Reihe der Chalkogenophene. Seine Aromatizität wird wie folgt eingestuft: Benzen > Thiophen > Pyrrol > Selenophen > Tellurophen > Furan [1]. Tellurophen wird wie die anderen heteroaromatischen Fünfringe bevorzugt in Position 2 elektrophil substituiert und kann beispielsweise auch lithiiert werden [2].

Tellurophen ist ein selten verwendeter Heterocyclus. Die einzige mittels der Datenbanken SciFinder® oder X-Fire® gefundene Tellurolyl-Verbindung mit einer Alkylamin-Substruktur ist **1** [3]. Sie wurde hergestellt, um die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Parameter von gleich substituierten Heteroaromaten wie Furan, Thiophen und Selenophen vergleichen zu können.



1

Die Toxizität von Tellurverbindungen wird allgemein etwas geringer eingeschätzt als die von Selenverbindungen. Bei Tellurvergiftungen entsteht ausgeprägter knoblauchartiger Mundgeruch, der vom Dimethyltellur herrührt, ähnlich den Selenverbindungen.

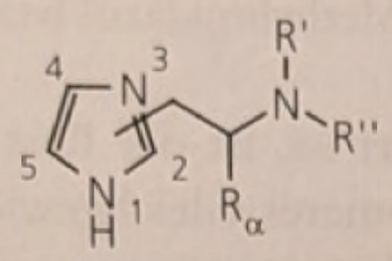
Literatur

[1] A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 2nd. ed.; Elsevier Science Ltd., Pergamon Press: Oxford, UK, 2000.

[2] Houben-Weyl. *Methods of Organic Chemistry*. 4th ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, Deutschland, 1990; Vol. E12b.

[3] F. Fringuelli. *Acta Chem. Scand., Series B: Org. Chem. Biochem.* **1976**, *B30*, 605.

4.6. Imidazolylalkylamine



Das Imidazol-Grundgerüst (**1**) ist in einigen Naturstoffen enthalten. In Form der Purine ist es z.B. fester Bestandteil unserer DNA. Die essenzielle Aminosäure L-Histidin (**2**) wie auch deren Decarboxylierungsprodukt, der Neurotransmitter bzw. das Hormon Histamin (**3**) sind die bekanntesten Vertreter (Abb. 1).

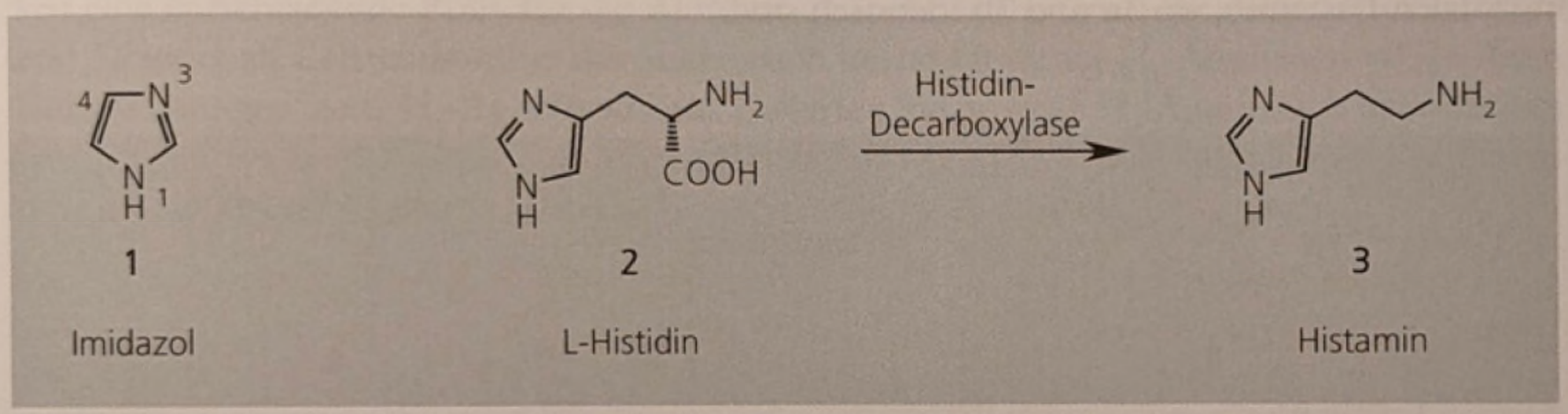


Abb. 1. Imidazol (**1**) und der Neurotransmitter Histamin (**3**), der aus der essenziellen Aminosäure L-Histidin (**2**) entsteht.

Nachdem man es einmal als Neurotransmitter erkannt hatte, leitete man vom Histamin (**3**) eine Vielzahl von Strukturen ab. Einige davon sollen im Folgenden gezeigt werden. Bei Imidazol-Derivaten ist es wichtig, sich über die Nomenklatur ein paar Gedanken zu machen: Als erstes stellt sich die Frage, wo die beiden Doppelbindungen eingezeichnet werden müssen bzw. an welchem *N* ein *H* hängt. Prinzipiell ist das wegen eines tautomeren Gleichgewichts egal. Man hat sich beim Durchnummerieren darauf geeinigt, dass der Stickstoff, der ein *H* oder etwas anderes trägt, die Nummer 1 bekommt und man den kürzesten Weg zum nächsten

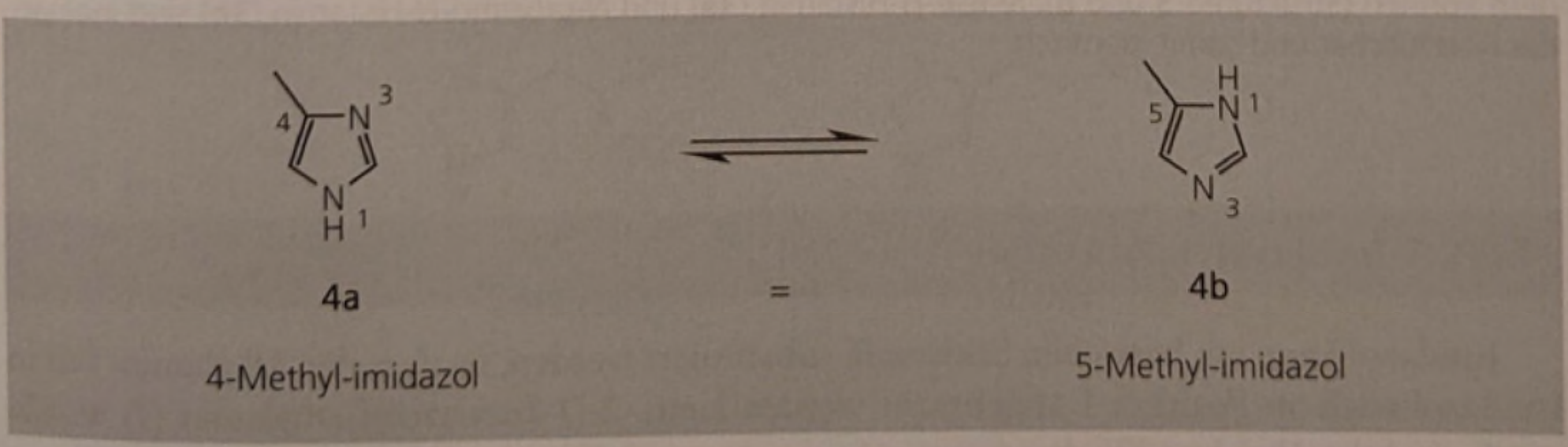


Abb. 2. Tautomerie von *N*-unsubstituierten Imidazol-Derivaten.

Stickstoff nimmt. Somit bekommt er die Nummer 3. Da bei *N*-unsubstituierten Imidazol-Derivaten die Positionen 4 und 5 wegen der Tautomerie nicht zu unterscheiden sind, spricht man oft von 4(5)-substituierten Imidazolen. Somit ist 4-Methylimidazol (**4a**) dasselbe wie 5-Methylimidazol (**4b**) und kann auch als 4(5)-Methylimidazol bezeichnet werden (Abb. 2) [1].

Sobald ein Stickstoffatom alkyliert ist, ist der Rest an einem *N* fixiert und kann nicht mehr wandern, und es liegt kein tautomeres Gleichgewicht vor. Somit ist es nötig, die beiden Stickstoffatome eindeutig durch die Benennung zu unterscheiden. Beim Histamin (**3**) oder Histidin (**2**) nimmt man als Anker die funktionalisierte Seitenkette. Mit diesem Bezugspunkt kann man sagen, dass ein Stickstoff *benachbart* zur Seitenkette und der andere *entfernt* ist. Die griechischen Wörter dafür lauten προξιμο [proximo] für benachbart, und τηλε [tele] für entfernt (Abb. 3). So ist es beim Histidin und seinen Derivaten Standard, die beiden Stickstoffe mit den jeweiligen griechischen Anfangsbuchstaben π und τ zu benennen, um sie eindeutig auseinanderzuhalten. Somit sind *N-tele*-Methylhistamin (**5**) und *N-proximo*-Methylhistamin (**6**) nicht ineinander überführbar und zwei unterschiedliche Substanzen, ganz anders als beim normalen Histamin, wo **3a** und **3b** identisch sind.

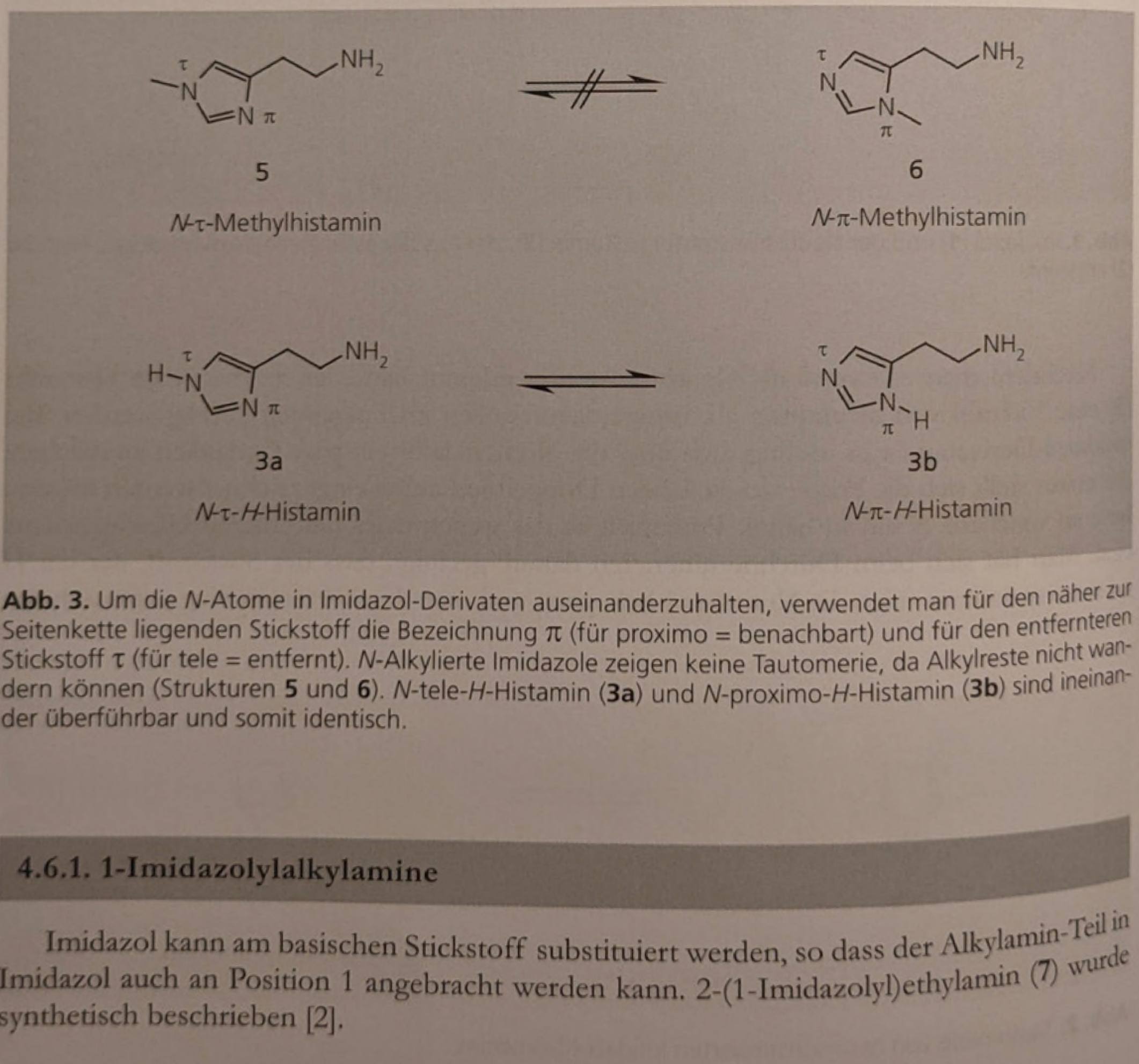
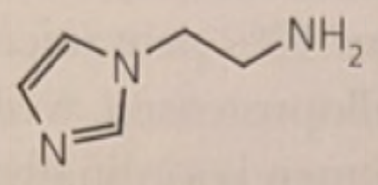


Abb. 3. Um die *N*-Atome in Imidazol-Derivaten auseinanderzuhalten, verwendet man für den näher zur Seitenkette liegenden Stickstoff die Bezeichnung π (für proximo = benachbart) und für den entfernteren Stickstoff τ (für tele = entfernt). *N*-Alkylierte Imidazole zeigen keine Tautomerie, da Alkylreste nicht wandern können (Strukturen **5** und **6**). *N*-tele-*H*-Histamin (**3a**) und *N*-proximo-*H*-Histamin (**3b**) sind ineinander überführbar und somit identisch.

4.6.1. 1-Imidazolylalkylamine

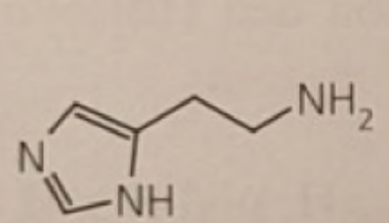
Imidazol kann am basischen Stickstoff substituiert werden, so dass der Alkylamin-Teil in Imidazol auch an Position 1 angebracht werden kann. 2-(1-Imidazolyl)ethylamin (7) wurde synthetisch beschrieben [2].



7

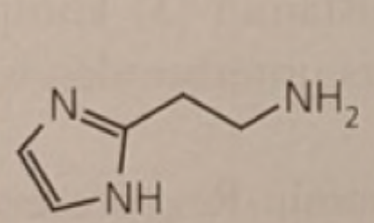
4.6.2. 2-Imidazolylalkylamine

Die 2-Imidazolylalkylamine werden auch als Isohistamine (**8**) bezeichnet, da die Seitenkette am C-Atom zwischen den beiden *N*-Atomen angebracht ist. *Durant* et al. untersuchten 1975 Isohistamin (**8**) als möglicher selektiver H_1 Histamin-Agonist [3]. Histamin (**3**) stimuliert alle vier Histamin-Rezeptor-Subtypen (H_{1-4}) mit geringer Selektivität. Isohistamin (**8**) zeigte eine Selektivität von H_1:H_2 = 90:1. Es wurde diskutiert, dass die Tautomerisierbarkeit eine entscheidende Rolle für die Aktivität darstellt. Isohistamin (**8**) diente später *Steffens* und *Schunack* als Leitstruktur bei der Suche nach neuen Histamin-H_1-Agonisten [4]. In ihren Untersuchungen zum H_1-Agonismus am isolierten Ileum und H_2-Agonismus am spontan schlagenden rechten Vorhof des Meerschweinchens zeigten **9** (heterocyclisches Amphetaminanalogon) und **10** allerdings keine histaminartige Wirksamkeit.



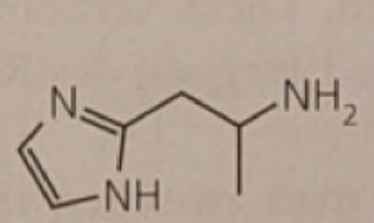
3

Histamin

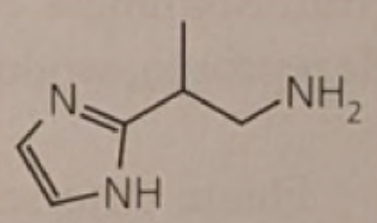


8

Isohistamin



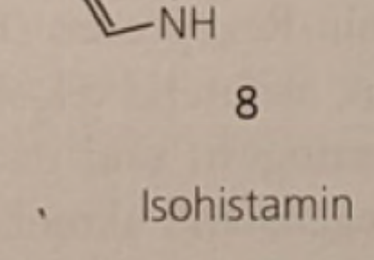
9



10

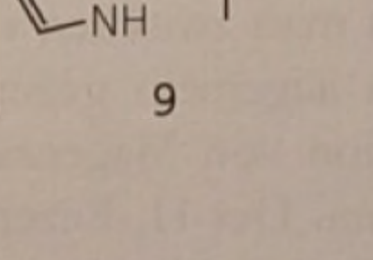
4.6.3. 4(5)-Imidazolylalkylamine

Wie eingangs erklärt, ist bei *N*-unsubstituierten Imidazolderivaten die Position 4 und 5 auf Grund der möglichen Tautomerie nicht unterscheidbar, weshalb oft von 4(5)-Imidazolylalkylaminen die Rede ist. Die prominentesten Vertreter dieser Klasse sind L-Histidin (**2**) und Histamin (**3**).



2

L-Histidin



3

Histamin

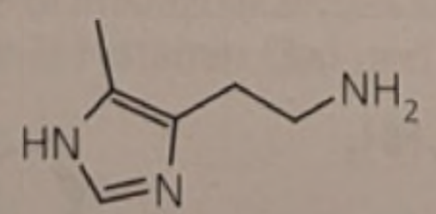
Die Aminosäure L-Histidin (**2**) kommt, wie der griechische Name andeutet (gr. ἱστός: Gewebe) in jungem Pflanzengewebe vor. Anders als 2-Phenethylamin stammt es nicht aus

dem Shikimisäureweg (siehe Exkurs Naturstoffe), sondern aus Purinbasen. Der aromatische Imidazolinring liegt bei pH 7.4 zu etwa 10% protoniert und zu 90% ungeladen vor. Histidin (**2**) ist wichtiger Bestandteil von Metalloproteasen, weil es mit seinem Imidazolinring an Metallionen wie Eisen, Zink und Nickelionen koordinativ binden kann. Histidin (**2**) kann durch die Histidindecarboxylase in den Neurotransmitter bzw. das Hormon Histamin (**3**) überführt werden.

Histamin (**3**) ist das Decarboxylierungsprodukt der Aminosäure Histidin (**2**) [5]. Im Menschen kommt es als Hormon vor und wirkt auch als Neurotransmitter. Per Definition ist es ein Neurotransmitter, wenn er in der Synapse synthetisiert und gespeichert wird, um dann in den synaptischen Spalt ausgeschüttet zu werden. Ein Hormon ist es, wenn es an anderer Stelle (z.B. in Drüsen oder anderen Zellen) synthetisiert wird und in die Blutbahn abgegeben wird. Histamin ist auch im Tier-und Pflanzenreich weit verbreitet.

Histamin (**3**) entfaltet vielseitige Wirkungen: Es steigert die Drüsensekretion, erweitert die Blutgefässe und kontrahiert die glatte Muskulatur. Weiter hat Histamin (**3**) eine besondere Stellung bei allergischen Reaktionen. Tritt beispielsweise Histamin (**3**) durch einen Insektenstich oder durch Kontakt mit Brennnesselhaaren (zusammen mit anderen Substanzen wie Ameisensäure) in die Haut, so kann eine schmerzhafte Rötung entstehen (zusammengefasst in [5]). Bei allergischen Reaktionen wird aus Mastzellen Histamin (**3**) freigesetzt, was sich in verschiedenen Symptomen äußern kann (Juckreiz, Niesen, Atemnot…). Dem wirken die Antihistaminika entgegen. Diese verdrängen Histamin (**3**) kompetitiv von den Histamin-Rezeptoren, wodurch die Erregung des Rezeptors unterbunden wird.

Heute unterscheidet man zwischen vier Histamin-Rezeptoren (H_1, H_2, H_3 und H_4). H_1-Antihistaminika wirken allgemein gegen Allergien, während H_2-Antihistaminika genutzt werden, um die Sekretion von Magensäure zu verringern und dadurch Magengeschwüre schneller heilen zu lassen. Der H_3-Rezeptor ist Gegenstand aktueller ZNS-Forschung. Als klassischer Heterorezeptor reguliert er die Freisetzung von Dopamin, Serotonin, Norepinephrin neben GABA und Acetylcholin. Demnach kann man mit H_3-Antagonisten eine gesteigerte Freisetzung der genannten Neurotransmitter bewirken. Die potenziellen Anwendungsgebiete erstrecken sich von ADHS über Depression bis hin zur Regulierung des Hungergefühls. Bisher ist allerdings noch kein H_3-Antagonist als Arzneistoff auf dem Markt [6]. Der H_4-Rezeptor wurde erstmals im Jahr 2000 kloniert. Es wird angenommen, dass seine Funktion bei allergischen Reaktionen von Bedeutung ist. 4-Methylhistamin (**11**) ist ein selektiver potenter H_4-Agonist [7].



11

Metabolisch wiederfährt dem Histamin (**3**) ein ähnliches Schicksal wie den anderen aminergen Neurotransmittern (Abb. 4). Es wird durch eine Aminoxidase (hier eine sog. Diaminoxidase) in einen instabilen Aldehyd überführt, der daraufhin vor allem zur Carbonsäure **13** oxidiert wird. Allerdings unterscheidet sich der Metabolismus in der Periperie und

im Gehirn: Peripher wird Histamin (**3**) von einer Diaminoxidase (DAO) (über die Stufen **12** und **13**) abgebaut. Im Gehirn wird Histamin (**3**) von der Histamin-*N*-methyltransferase und *S*-Adenosyl-Methionin (SAM) als C1-Gruppen-Überträger methyliert. Das entstehende *N*τ-Methylhistamin (**5**) wird dann durch die Monoaminoxidase MAO-B zu **15** abgebaut. In geringem Masse findet man im Cerebrospinalfluid von Menschen auch *N*π-Methylhistamin (**6**) und dei korrespondierende Imidazolylessigsäure (**17**) [8].

Der Histamin-Metabolismus zum *N*τ-Methylhistamin (**5**) wird durch viele Arzneistoffe beeinflusst. So erhöhen MAO-Hemmer wie Pargylin und Tranylcypromin, Morphin, Phencyclidin und Ketamin die Umsetzung zum *N*τ-Methylhistamin (**5**), während THC, Alkohol, Barbiturate, Benzodiazepine und Enflurane die Umsetzung hemmen [9, 10].

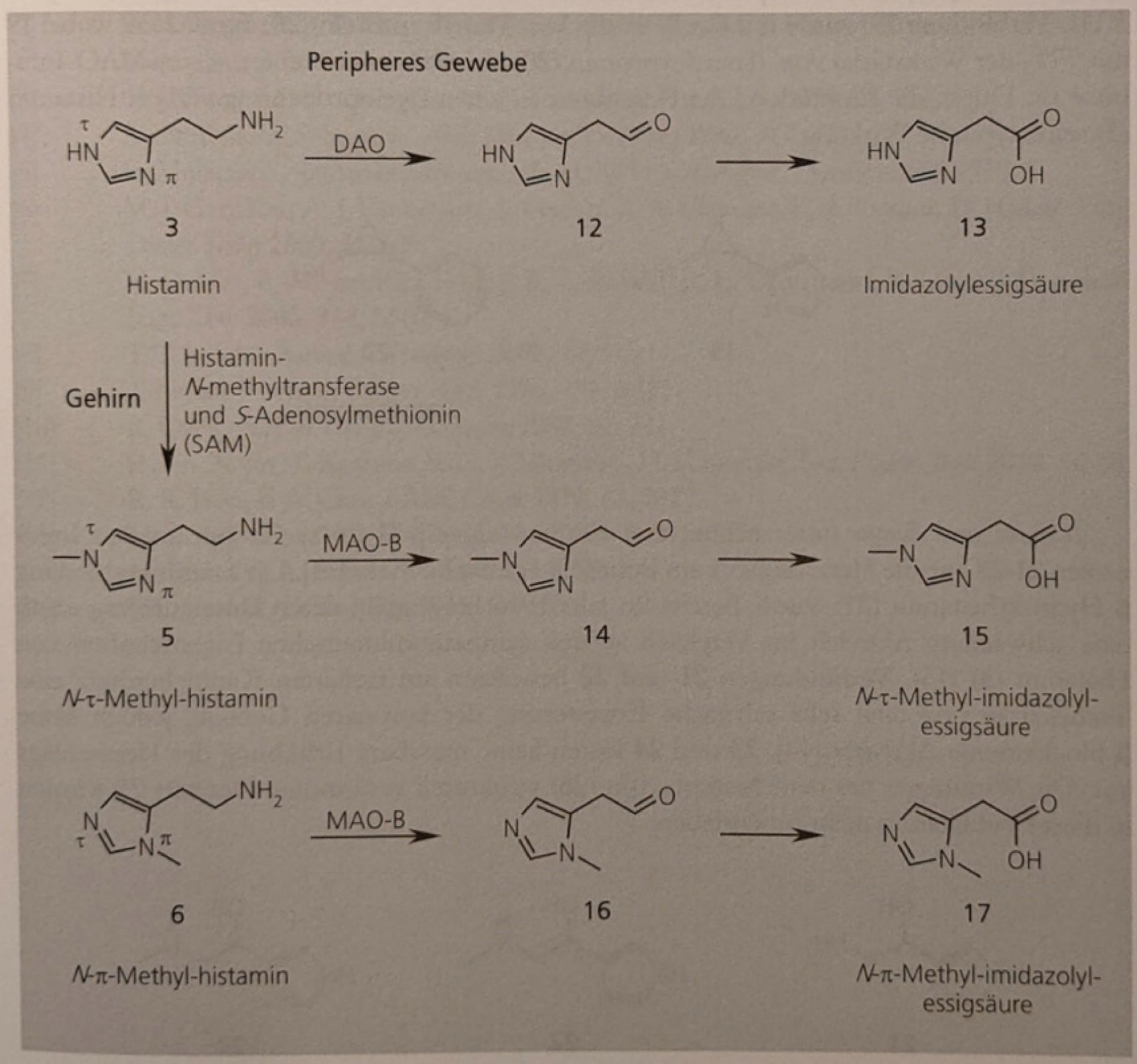
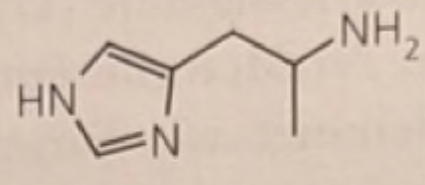


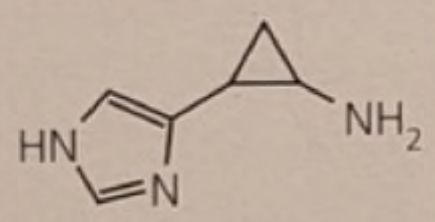
Abb. 4. Metabolismus von Histamin (**3**) im peripheren Gewebe (Oxidation durch Diaminoxidase DAO und anschließende Oxidation zur Imidazolylessigsäure (**13**)), sowie im Gehirn (Imidazol-*N*-Methylierung durch Histamin-*N*-Methyltransferase und *S*-Adenosylmethionin SAM, anschließende Oxidation durch Monoaminoxidase B (MAO-B) und Oxidation zu den entsprechenden *N*-Methylimidazolylessigsäuren **15** und **17**).

Das Homologe α-Methylhistamin (**18**) wurde intensiv untersucht. Dabei hat sich das *R*-Enantiomer als H_3-Agonist erwiesen [11], was den Schluss zulässt, dass dieses Amphetaminanalogon eher sedierende als stimulierende Eigenschaften besitzt. Die Synthese wurde in Ref. [12] beschrieben.

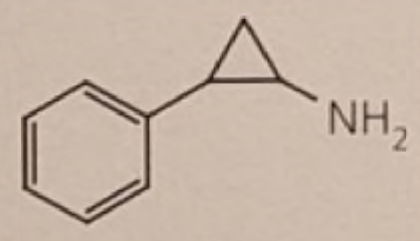


18

2-(4-Imidazolyl)cyclopropylamin (**19**) [13] ist ein heterocyclisches Analogon von Tranylcypromin (**20**), ein Antidepressivum und ein unselektiver MAO-Hemmer (siehe Kapitel 3.11). Verbindung **19** wurde mit der Wirkung von Tranylcypromin (**20**) verglichen, wobei **19** mit 77% der Wirkstärke von Tranylcypromin (**20**) ebenfalls ein potenter *in vitro* MAO-Inhibitor ist. Durch die Einbindung der Seitenkette in einen Cyclopropanring verliert Histamin (**3**) seine typische Wirkung.



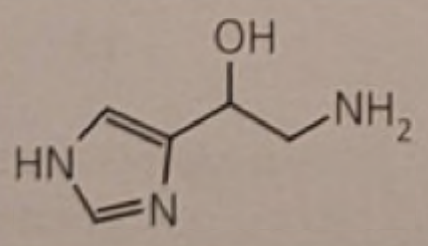
19



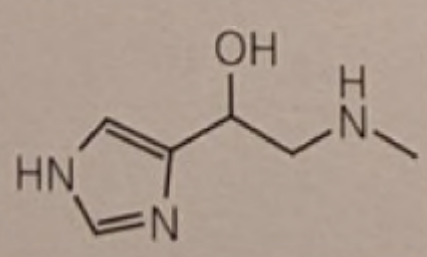
20

Tranylcypromin

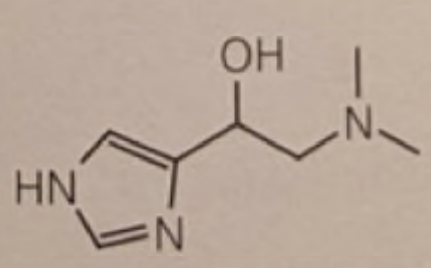
Bernabé und *Burger* untersuchten den Einfluss einer β-Hydroxy-Gruppe in den Imidazolen **21-25** auf die Herzfrequenz am isolierten Kaninchenherz [14]. Die Stammverbindung β-Hydroxyhistamin (**21**) wurde bereits im Jahr 1916 hergestellt; deren Untersuchung ergab eine schwächere Aktivität im Vergleich zu den sympathomimetischen Eigenschaften von Histamin (**3**) [15]. Verbindungen **21** und **22** bewirkten am isolierten Kaninchenherz eine Tachykardie und eine sehr schwache Erweiterung der koronaren Gefässe, jedoch keine β-blockierende Aktivität [14]. **23** und **24** lösten keine messbare Erhöhung des Herzschlags aus. Die Wirkungen des dem Norephedrin (**26**) strukturell verwandten Derivats **25** wurden in dieser Publikation nicht beschrieben.



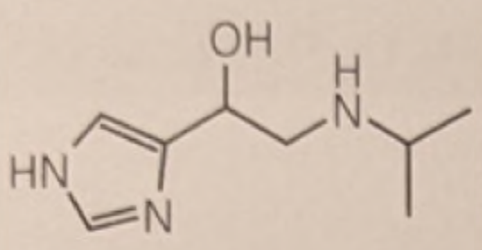
21



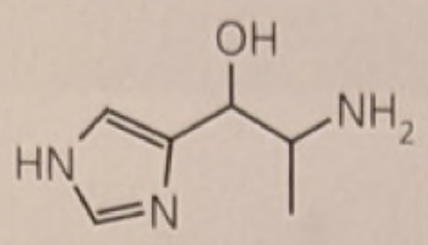
22



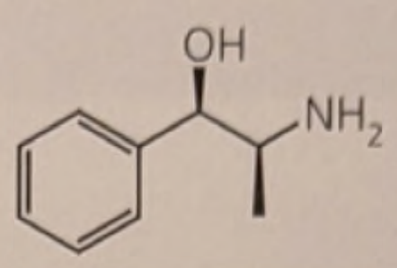
23



24



25



26

(-)-[1*R*,2*S*]-Norephedrin

Literatur

[1] D. T. Davies. *Aromatische Heterocyclen*. 1. ed.; VCH Verlagsgemeinschaft: Weinheim, Deutschland, 1995; Vol. 1.

[2] W. B. Wright Jr., J. B. Press, P. S. Chan, J. W. Marsico, M. F. Haug, J. Lucas, J. Tauber, A. S. Tomcufcik. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 523.

[3] G. J. Durant, C. R. Gannelin, M. E. Parsons. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 905.

[4] R. Steffens, W. Schunack. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1984**, *317*, 771.

[5] E. Mutschler. *Arzneimittelwirkungen*. 7. ed.; WVG: Stuttgart, Deutschland, 1997.

[6] M. J. Gemkow, A. J. Davenport, S. Harich, B. A. Ellenbroek, A. Cesura, D. Hallett. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 509.

[7] H. D. Lim, R. M. van Rijn, P. Ling, R. A. Bakker, R. L. Thurmond, R. Leurs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 1310.

[8] T. Toyo'oka. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 919.

[9] T. Irman-Florjanc. *Pflugers Arch.* **1996**, *431*, R221.

[10] R. Oishi. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1988**, *92*, 271.

[11] P. Sun, X. Jin, T. Koyama, S. Li, Y. Kitamura, H. Kawasaki. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 58.

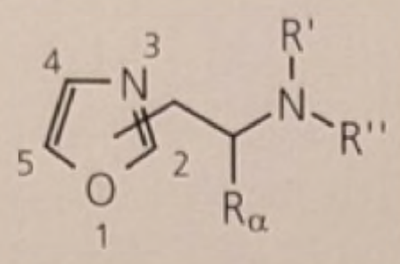
[12] R. R. Ison, F. A. Casy. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1027.

[13] M. B. A. Burger, P. W. Collins. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 33.

[14] M. Bernabé, A. Burger. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*.

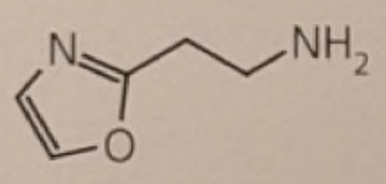
[15] F. L. Pyman. *J. Chem. Soc.* **1916**, *109*, 186.

4.7. Oxazolylalkylamine

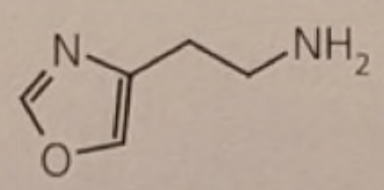


Eine Recherche mit SciFinder® und Beilstein X-Fire® ergab keinen Hinweis darauf, dass die Oxazolylalkylamine **1-3** (als Substanzen und als Substruktur; offenkettig) chemisch oder pharmakologisch untersucht wurden. Das Derivat **2** wurde zumindest in molekularmechanischen Berechnungen als möglicher Histamin H_2-Agonist untersucht und mit Histamin (**4**) sowie 2-(4-Thiazolyl)ethylamin (**5**) verglichen [1]. Aus ihrer Studie schlossen sie auf eine Abnahme der Aktivität in der Reihenfolge Histamin (**4**), **5** und **2**.

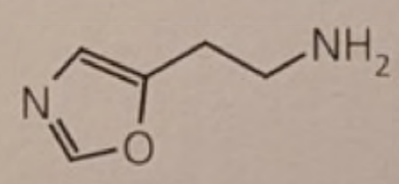
4-Aminomethyloxazol (**6**) wurde als mögliches, um ein C-Atom verkürztes Analogon zu Histamin (**4**) auf eine histaminartige Wirksamkeit geprüft (am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens) [2]. Wie vom Autor erwartet, zeigte **6** keine agonistische Wirksamkeit.



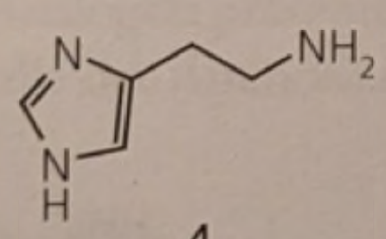
1



2

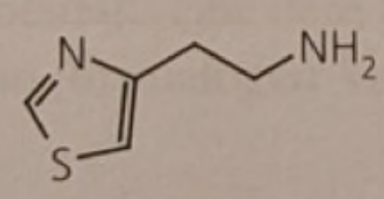


3

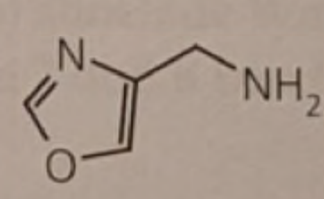


4

Histamin



5

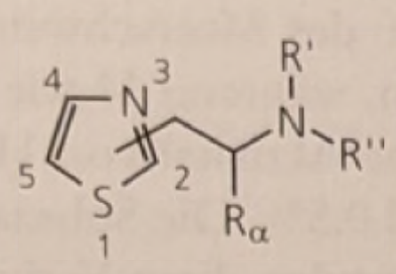


6

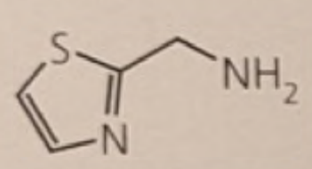
Literatur

[1] C. Olea-Azar, J. Parra-Mouchet. *Bol. Soc. Chilena Quimica* **1999**, *44*, 99.
[2] W. Schunack. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1974**, *308*, 75.

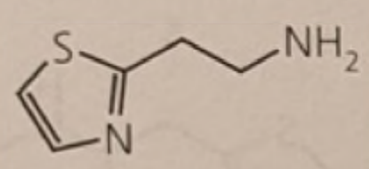
4.8. Thiazolylalkylamine



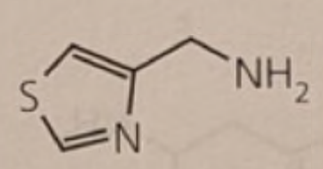
Thiazol steht zu Pyridin in einem ähnlichen Verhältnis wie Thiophen zu Benzen. Einige wenige Thiazolylalkylamine wurden hergestellt, um deren biologischen Eigenschaften mit den Histamin-Analoga (Imidazoalkylamine, siehe Kapitel 4.6) zu vergleichen. Die Herstellung der Verbindungen **1-4** wurden, ohne Angaben zur Pharmakologie, von *Jones* et al. 1950 veröffentlicht [1]. 1-(4-Thiazolyl)-2-ethylamin (**4**) wurde bereits fünf Jahre zuvor von *Erlenmeyer* und *Müller* beschrieben [2]. Dieser Substanz wurde eine qualitativ gleiche Wirkung wie die des Histamins (**5**) zugewiesen [2].



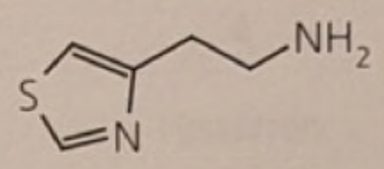
1



2

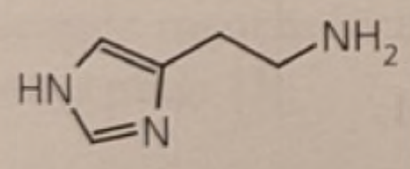


3



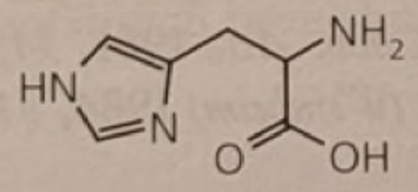
4

Die Verbindungen **2** und **4** können als strukturanaloge Verbindungen von Histamin (**5**) betrachtet werden, obwohl der Heteroaromat nach dem Isosterieprinzip eher dem Pyridin gleicht (-S- entspricht oft –CH=CH–; siehe Exkurs Bioisosterie). Im Kapitel 4.11 ist das entsprechende Pyridin-Analogon präsentiert, das ebenfalls eine dem Histamin (**5**) ähnelnde Wirkung zeigte. Weiter sind die der Aminosäure Histidin (**6**) analogen Verbindungen **7** und **8** beschrieben [2].



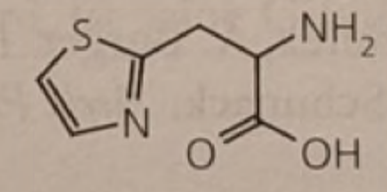
5

Histamin

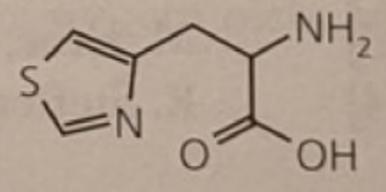


6

Histidin

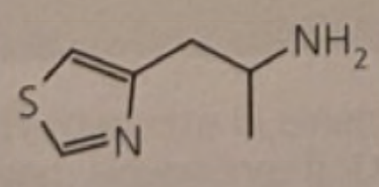


7

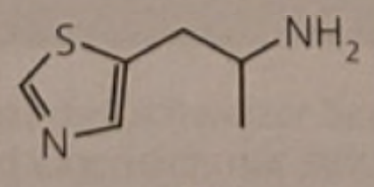


8

Erne et al. beschrieben kurz darauf die Herstellung der beiden Verbindungen 1-(4-Thiazolyl)-2-aminopropan (**9**) und 1-(5-Thiazolyl)-2-aminopropan (**10**) [3]. Auch diese Substanzen können als Analoga zu den Pyridinverbindungen betrachtet werden (siehe Kapitel 4.11). Sie sind strukturell betrachtet heterocyclische Analoge von Amphetamin.

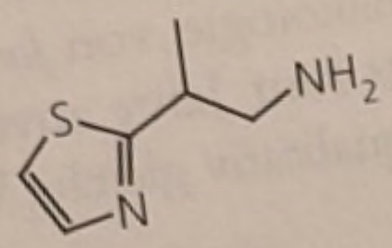


9

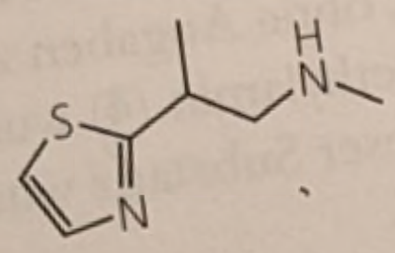


10

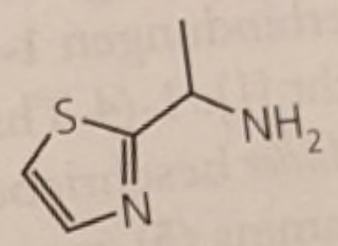
Die fünf Thiazolylalkylamine **11-15** wurden 1984 synthetisch beschrieben und zusammen mit Verbindung **2** auf Histamin H_1- und H_2-agonistische Aktivität untersucht [4]. Bei den Untersuchungen (H_1-Agonismus am isolierten Ileum und H_2-Agonismus am spontan schlagenden rechten Vorhof des Meerschweinchens) erwiesen sich **11** und **12** am Dünndarm als partielle H_1-Agonisten, während **14** wie Verbindung **2** als voller H_1-Agonist wirkte (**2** wies relativ zu Histamin eine Aktivität von 11% auf). Allerdings betrug diese verglichen mit Histamin jeweils nur rund 0.5%. Die Subszanzen **11**, **12** und **14** zeigten praktisch keine H_2-agonistische Aktivität. So wurden diese Verbindungen als selektive H_1-Agonisten mit schwacher Affinität bezeichnet. Verbindung **13** zeigte an beiden Rezeptoren keine histaminartige Wirksamkeit. Die Strukturen **14** und **15** sind strukturell betrachtet heterocyclische Analoge von Amphetamin und Methamphetamin, respektive.



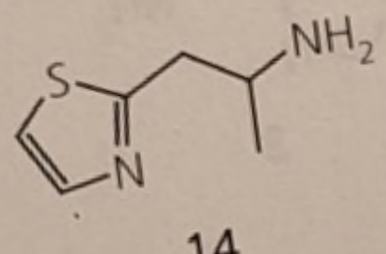
11



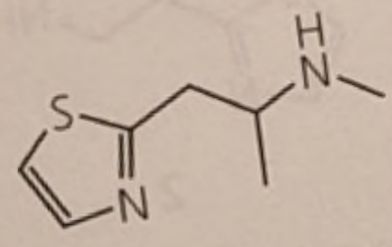
12



13



14



15

Literatur

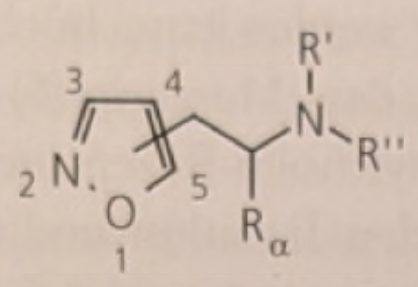
[1] R. G. Jones, E. C. Kornfeld, K. C. McLaughlin. *J. Am. Chem. Soc.* **1950,**

[2] H. Erlenmeyer, M. Müller. *Helv. Chim. Acta* **1945,** *28*, 922.

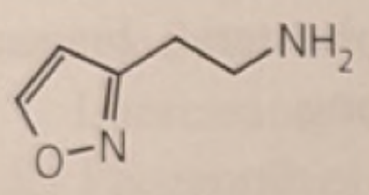
[3] M. Erne, F. Ramirez, A. Burger. *Helv. Chim. Acta* **1951,** *34*, 143.

[4] R. Steffens, W. Schunack. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1984,** *317*, 771.

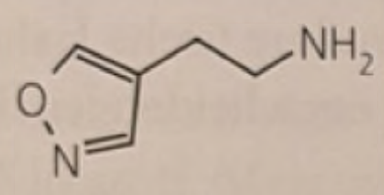
4.9. Isoxazolylalkylamine



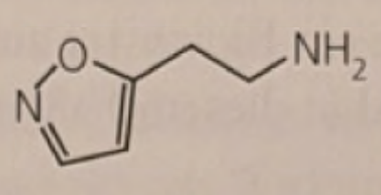
Mittels den Datenbanken SciFinder® und X-Fire® wurde nach den (Sub)strukturen **1-3** gesucht, wobei 2-(3-Isoxazolyl)ethylamin (**1**) als einzige chemisch und pharmakologisch beschrieben wurde [1]. Als mögliches Analogon von Histamin (**4**) erwies sich **1** am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens als voll histaminomimetisch wirksame Verbindung.



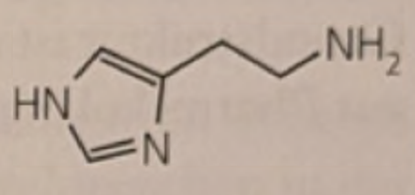
1



2



3



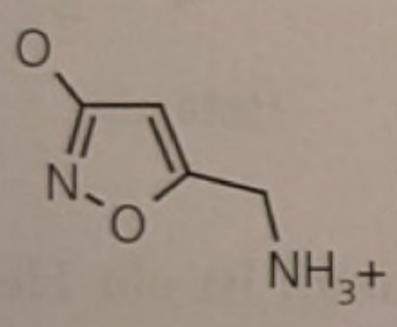
4

Histamin

Ein besonderes Augenmerk sei auf das Muscimol (**5**) gerichtet. Muscimol ist ein Heteroarylmethylamin und ein Naturstoff, der in verschiedenen Pilzen der Gattung *Amanita* vorkommt. Der wohl populärste Vertreter ist der Fliegenpilz *Amanita muscaria*, der manchen Betrachter durch seine auffällige Ästhetik in den Bann zieht (Abb. 1). Der Fliegenpilz vermochte schon vor tausenden Jahren die Aufmerksamkeit von Urvölkern auf sich zu ziehen, und schließlich wurde dieser Pilz mit seiner berauschenden Wirkung für schamanistische Rituale verwendet [2, 3]. Zu Kult und Kultur ist dem interessierten Leser beispielsweise das ausführliche Werk von *Bauer*, *Klapp* und *Rosenbohm* zu empfehlen [3]. Obschon der Fliegenpilz mancherorts als gefährlich bezeichnet wird, ist seine Giftigkeit bei weitem nicht so ausgeprägt [3].

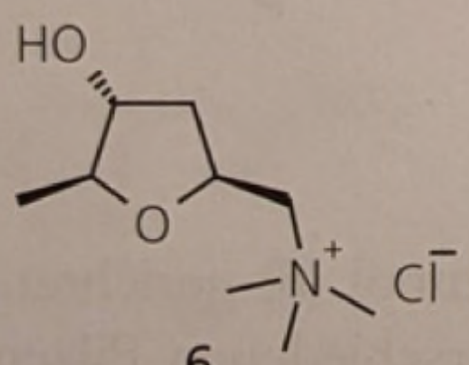
Abb. 1. *Amanita Muscaria*: Fliegenpilze in einem Herbstwald des Schweizer Seelandes. Der Fliegenpilz tritt manchmal kreisförmig auf (sog. Hexenring, l). Die Pilze sind eigentlich nur sichtbare Fruchtkörper des sich hier im Boden kreisförmig ausbreitenden Myzels. Im Anfangsstadium sind Fliegenpilze kugelig (r).

Im Jahre 1869 wurde als einer der ersten Stoffe Muscarin (**6**) aus dem Fliegenpilz isoliert, wenn auch nicht in Reinform (zusammengefasst in [3]). Schon die Untersuchungen im 19. Jahrhundert zeigten, dass Muscarin (**6**) nicht für die eigentümlichen Wirkungen des Fliegenpilzes verantwortlich gemacht werden kann, höchstens für Teile der parasympathomimetischen Effekte. Heute weiß man, dass Muscarin (**6**) die Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin an muscarinergen Acetylcholin-Rezeptoren mimetisiert (zusammengefasst in [2]). Anfangs der 1960er Jahre wurden Isolation und Synthese verschiedener Inhaltsstoffe vorangetrieben und der Fokus unter anderem auf Muscimol (**5**) gerichtet (z.B. [4-8]). Es konnte gezeigt werden, dass unter den verschiedenen Inhaltsstoffen Muscimol (**5**) und etwa 5-10mal schwächer wirksam die Ibotensäure (**7**) [9] zu den psychoaktiven Effekten beitragen [9]. Es wird vermutet, dass Ibotensäure (**7**) durch Decarboxylierung zu Muscimol (**5**) umgewandelt wird und die Wirkung sich primär dadurch entfaltet. Auch Muscazon (**8**) wurde als psychoaktive Substanz diskutiert [10]. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu untersuchen, inwieweit die Substanzen **5-8** mit Hilfe des aromatischen Aminosäuretransporters durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden können. Die Isoxazolol-Grundstruktur ist an sich ein Bioisoster zur Carbonsäure (siehe Exkurs Bioisosterie). Fragen zur Pharmakokinetik sind in diesem Fall von ganz entscheidender Bedeutung.



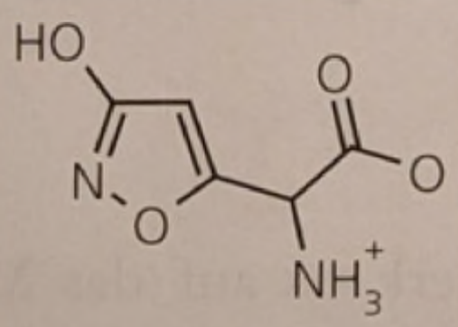
5

Muscimol



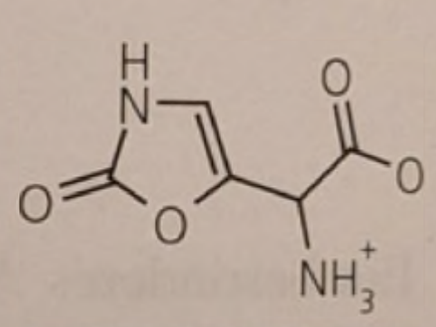
6

Muscarin



7

Ibotensäure

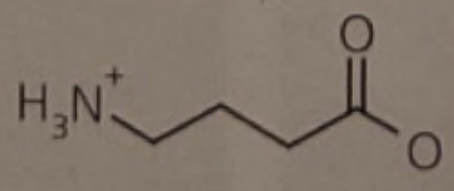


8

Muscazon

Im Jahre 1970 wurde gezeigt, dass Muscimol (**5**) und Ibotensäure (**7**) nach i.p. Verabreichung die Serotonin-Konzentrationen im Gehirn der Ratte erhöhten [11]. Die Dopamin- und Norepinephrin-Konzentration wurden nur durch Muscimol gesenkt, Ibotensäure erhöhte sie [11].

Später fand man, dass Muscimol (**5**) mit seiner nahen strukturellen Verwandtschaft zum Neurotransmitter γ-Aminobuttersäure (GABA; **9**) potent agonistisch am $GABA_A$-Rezeptor wirkt, aber auch am $GABA_C$ erwies sich Muscimol (**5**) als potenter partieller Agonist [12]. Es ist bekannt, dass durch Modulation der GABAergen Neurotransmission die Schlafarchitektur reguliert werden kann (z.B. durch Benzodiazepine, zusammengefasst in [13]). Muscimol (**5**) beeinträchtigte kaum die Zeit des *non-rapid eye movement sleep* (non-REMs) und REMs, jedoch wurde eine signifikant verstärkte EEG Aktivität im Frequenzbereich von 2 und 6 Hz während



9

GABA

des non-REMs festgestellt (Ratten, i.p. Verabreichung) [13]. Im Jahre 2007 konnte gezeigt werden, dass die Verhaltensänderung von Mäusen durch Muscimol (**5**) mit einer regionalen Synchronisation im EEG einhergeht und verschiedene Hirnfrequenzen beeinflusst wurden [14]. Mit diesem Experiment wurde gezeigt, dass das GABAerge System an der Regulierung der kortikalen Synchronisation der neuronalen Aktivität beteiligt ist.

Mit der Pharmakologie von Muscimol (**5**) und der Ibotensäure (**7**) haben sich *Waser* 1967 (zusammengefasst in [9]) sowie *Theobald* et al. [15] 1968 auseinandergesetzt. Sie zeigten, dass Muscimol (**5**) im Bereich von 7.5–10mg deutliche Effekte subjektiver und objektiver Art entfaltet (z.B. Euphorie, Dysphorie, Veränderungen der Zeitwahrnehmung), jedoch die vom Fliegenpilz her bekannten illusionären, visionären Farb- und Lichtillusionen sowie seltenen echten Halluzinationen fehlten. Vorhanden waren hingegen die vom Fliegenpilz teils bekannten gestörten Bewegungsabläufe (Ataxie) und unwillkürliche Muskelzuckungen. Muscimol (**5**) alleine kann also nicht das psychoaktive Wirkprinzip des Fliegenpilzes darstellen, es bringt lediglich Teilwirkungen mit sich, wenn auch bis anhin am ausgeprägtesten von allen untersuchten Inhaltsstoffen.

Interessanterweise wurde nach dem (teilweisen) Aufklären des psychoaktiven Prinzips des Fliegenpilzes dem Wirkstoff Muscimol (**5**) und dessen Wirkungen im Menschen in der Wissenschaftsliteratur offenbar keine Bechtung mehr geschenkt, da sich nach den 1970er Jahren keine Artikel mehr dazu finden. Jedoch existieren viele andere pharmakologische Artikel, in denen Muscimol (**5**) als Standardsubstanz zur Untersuchung von GABA-Liganden diente. Vielleicht geriet dieses kleine Molekül diesbezüglich in Vergessenheit, oder aber die Wirkung des Fliegenpilzes selbst war aus der Mode geraten: Durch die dissoziative Wirkung des Fliegenpilzes spaltet sich der Konsument von der Umwelt ab und gerät in einen traumartigen Zustand, in welchem nur wenig Kommunikation zur Aussenwelt stattfindet. Zudem werden häufig folgende Nebenwirkungen beschrieben: Vergiftungserscheinungen wie Verwirrung, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Durchfall, Schwitzen, alles natürlich in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Pilzes sowie der Dosierung. So weist die Wirkung des Fliegenpilzes wenig gruppendynamisches Potenzial auf, und der Konsum fand bis anhin keine weite Verbreitung (keine Substanz für Partys). Wurde also dem Muscimol (**5**) eine Fliegenpilz-identische Wirkung mit den unangenehmen Nebenwirkungen und Abschottung zugesprochen, so bestand offenbar kein großes Interesse daran, durch Muscimol die vermeintlich selben Wirkungen hervorzurufen. Die Wirkungen von Muscimol (**5**) unterscheiden sich jedoch deutlich von den Fliegenpilz-Wirkungen, wie Studien in den 1960er Jahren zeigten. Dies konnte in neuesten Untersuchungen bestätigt werden [16]. Die psychoaktive Dosis von Muscimol (**5**) beträgt 5–15mg, wobei anzumerken ist, dass deutliche interpersonelle Unterschiede beobachtet werden; darüber hinaus scheint Alkohol die Effekte zu verstärken und zu verändern. Zusammen mit Alkohol wirkten 11mg Muscimol (**5**) deutlich dissoziativ, und motorische Störungen (Zuckungen) in den Extremitäten wurden ausgeprägt beobachtet. Muscimol erzeugt insbesondere in tieferen Dosierungen (4–10mg, Dauer 3–6h) bemerkenswerte Wirkungen; es wird von Verbundenheit mit der Natur und Umgebung gesprochen, eine gewisse empathische Komponente ist vorhanden und mit geschlossenen Augen kann die Phantasie angeregt sein, jedoch wurden keine visuellen Veränderungen oder Dissoziation (Abspaltung von der Außenwelt) erwähnt (diese scheint durch Alkohol gefördert zu werden).

Es scheint, zumindest zum aktuellen Zeitpunkt, dass ein oder mehrere Kofaktoren bei der Wirkung des Fliegenpilzes zusammen mit Muscimol (**5**) zum Tragen kommen. Auch

wenn andere Inhaltsstoffe wie das toxische Muscarin (**6**) selbst wohl keine psychoaktive Wirkung entfalten, so ist die Beeinflussung und Modulation neuronaler Prozesse durch sie immerhin denkbar. Bis heute sind über 200 Inhaltstoffe aus dem Fliegenpilz isoliert worden (zusammengefasst in [3]). Den wenigsten dieser Inhaltsstoffe konnte eine Wirkung zugewiesen werden, und obschon bei einigen eine Wirkung ausgeschlossen werden kann, stellt sich die Frage nach synergistischen Effekten. Diesem Zusammenspiel und insbesondere dem Muscimol (**5**) selber gebührt deshalb mehr Aufmerksamkeit. Viele Fragen sind auch aus medizinalchemischer Sicht spannend. Strukturell analoge Verbindungen könnten helfen, neuropsychologische Prozesse näher zu untersuchen.

Der Fakt, dass Muscimol (**5**) die GABAerge Neurotransmission moduliert, machte diese Substanz attraktiv als Ausgangspunkt für die Suche nach einem neuen Schlafmittel (Benzodiazepine und Z-drugs wie Zolpidem wirken ebenfalls am GABA-System, jedoch anders). Die Substanz Gaboxadol (TIHP; **10**) wurde von *Lundbeck* und *Merck* als Schlafmittel entwickelt, jedoch wurden die klinischen Studien 2007 aufgrund von Nebenwirkungen und zu wenig Wirksamkeit abgebrochen. Diese Verbindung ist an und für sich seit den 1970er Jahren bekannt [17, 18], wurde aber damals klinisch nicht als Schlafmittel weiterentwickelt. Die chemische Struktur ähnelt der von Muscimol (**5**) stark; es wurde lediglich eine Ethylen-Brücke zwischen dem Amin und dem Heteroaromaten angebunden (Abb. 2). Die schlaffördernde Wirkung von Gaboxadol (**10**) wurde der Wechselwirkung mit dem GABA-System zugeschrieben. Gaboxadol (**10**) wie auch Muscimol (**5**) wirken – anders als Benzodiazepine und Barbiturate – nicht als GABAerge allosterische Modulatoren, sondern als echte Agonisten an der orthosterischen GABA-Bindestelle, da sie die natürliche Konformation des Transmitters GABA selbst mit der aciden Isoxazolol-Gruppe mimetisieren.

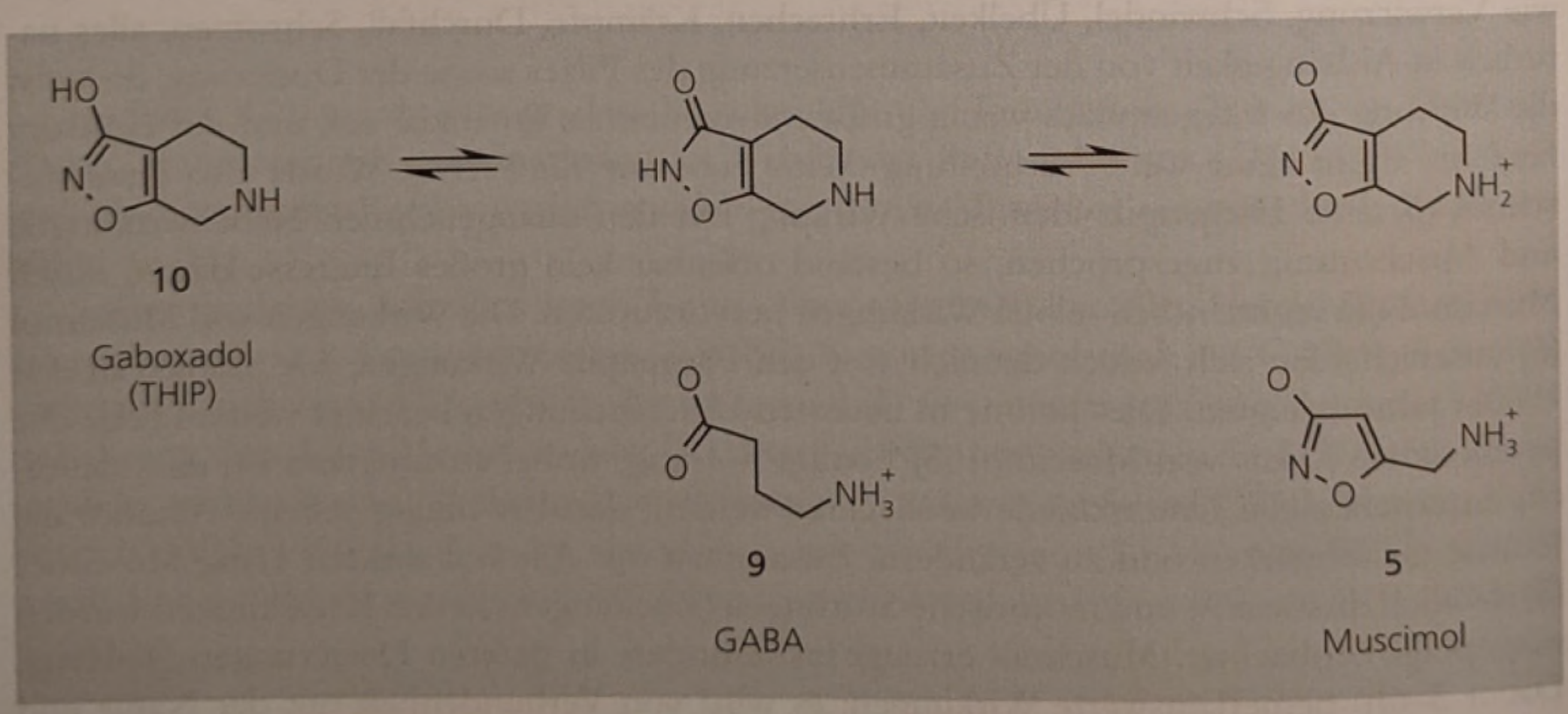
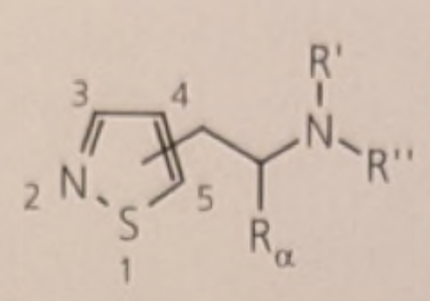


Abb. 2. Das in klinischen Studien gescheiterte Gaboxadol (**10**, geprüft als Schlafmittel) unterscheidet sich lediglich durch eine Ethylenbrücke von Muscimol (**5**).

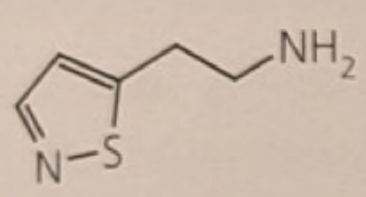
Literatur

[1] W. Schunack. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1975**, *308*, 75.
[2] D. Trachsel, *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: Solothurn, 2011.
[3] W. Bauer, E. Klapp, A. Rosenbohm. *Der Fliegenpilz*. AT Verlag: Aarau, CH, 2000.
[4] M. Onda, H. Fukushima, M. Akagawa. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 751.
[5] T. Takemoto, T. Nakajima, T. Yokobe. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1964**, *84*, 1232.
[6] C. H. Eugster, G. F. R. Miller, R. Good. *Tetrahedr. Lett.* **1965**, *23*, 1813.
[7] K. Bowden, A. C. Drysdale. *Tetrahedr. Lett.* **1965**, *12*, 727.
[8] A. R. Gagneux, F. Häfliger, J. R. Geigy, S. A. Basle. *Tetrahedr. Lett.* **1965**, *25*, 2077.
[9] C. H. Eugster. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1969**, *27*, 261.
[10] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann. *Römpp Lexikon Naturstoffe*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1997.
[11] P. Konig-Bersin, P. G. Waser, H. Langemann, W. Lichtensteiger. *Psychopharmacologia* **1970**, *18*, 1.
[12] R. M. Woodward, L. Polenzani, R. Miledi. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 609.
[13] M. Lancel, J. Faulhaber, T. Schiffelholz, S. Mathias, R. A. Deisz. *J Neurophysiol* **1997**, *77*, 1624.
[14] V. V. Vyazovskiy, I. Tobler, R. Winsky-Sommerer. *Neuroscience* **2007**, *147*, 833.
[15] W. Theobald, O. Buch, H. A. Kunz, P. Krupp, E. G. Stenger, H. Heimann. *Arzneimittelforschung* **1968**, *18*, 311.
[16] D. Trachsel, Anonymous. *unpublished findings* **2006**.
[17] V. Chan-Palay, T. Yonezawa, S. Yoshida, S. Palay. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 6281.
[18] P. Polc. *Prog. Neuropsychopharmacol.* **1979**, *3*, 345.

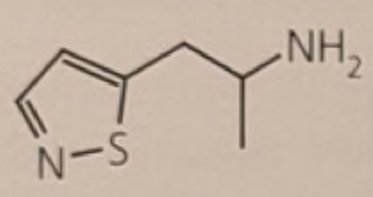
4.10. Isothiazolylalkylamine



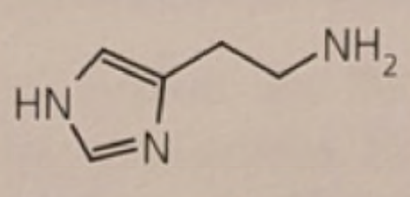
Die Isothiazolylalkylamine sind sehr spärlich untersucht worden. Angeregt durch die zunehmend einfachere Chemie der Isothiazole in den 1960er Jahren wurde dieser aromatische Heterocyclus in pharmakologisch aktiven Verbindungen anstelle des Benzen-Kerns eingesetzt. So stellten *Bennett* et al. die beiden Verbindungen 2-(5-Isothiazolyl)ethylamin (**1**) und 1-(5-Isothiazolyl)-2-aminopropan (**2**) als mögliche Histamin- und Amphetamin-Analoga her [1]. Eine pharmakologische Untersuchung wurde jedoch nicht dokumentiert. Regioisomere, bei denen die Seitenkette in einer anderen Position am Isoxazol befestigt ist, wurden bisher nicht beschrieben.



1

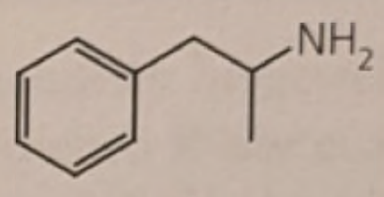


2



3

Histamin



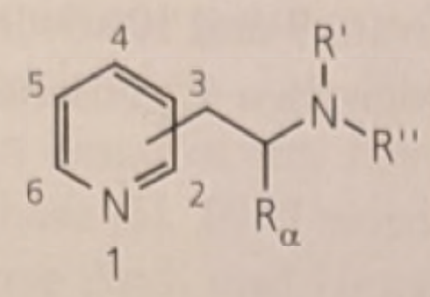
4

Amphetamin

Literatur

[1] B. A. Bennet, D. H. Jones, R. Slack, K. R. H. Wooldridge. *J. Chem. Soc.* **1965,** *700*, 3834.

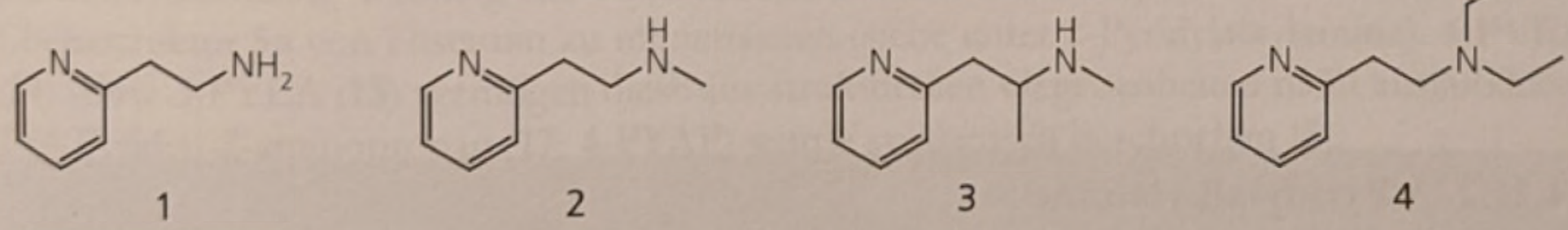
4.11. Pyridylalkylamine



Pyridin besitzt wie Benzen sechs delokalisierte π-Elektronen. Durch den elektronegativen Stickstoff wird die Elektronendichte im Ring gesenkt, weshalb Pyridin zu den π-elektronenarmen Heteroaromaten gezählt wird. Das Abziehen der π-Elektronen hat eine Polarisierung des Moleküls zur Folge. Pyridin ist schwach basisch (pK_a = 5.2) und ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar.

4.11.1. 2-Pyridylalkylamine

Einige 2-Pyridylalkylamine wurden bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts hergestellt [1, 2], und manche von ihnen wurden 1941 wieder aufgegriffen. So beschrieben *Walter* et al. 1941 nebst anderen Pyridylalkylaminen die Herstellung der Verbindungen **1-4** [3]. An isolierten Muskelfasern des Meerschweinchens und Kaninchens bewirkten die Verbindungen eine Kontraktion, wobei die Verbindungen **1-3** diesbezüglich nahezu die gleiche Aktivität wie Histamin (**5**) erreichten. In anästhesierten Katzen (i.v.) erzeugten diese Pyridyl-Derivate einen mäßigen bis deutlichen Blutdruckabfall, und im Gegensatz dazu wurde im Kaninchen der Blutdruck erhöht. Alle Substanzen wiesen eine niedrigere Toxizität als Histamin (**5**) in Kaninchen auf (i.v.) [3]. Aufgrund weiterer, nicht näher beschriebener pharmakologischer Tests vermuteten die Autoren für 2-(2-Pyridyl)ethylamin (**1**; 2-PYEA) eine dem Histamin (**5**) ähnelnde Wirkung. Für das Positionsisomer 2-(4-Pyridyl)ethylamin (**13**; 4-PYEA) ergaben sich aus den Untersuchungen sehr differenzierte Wirkungen.



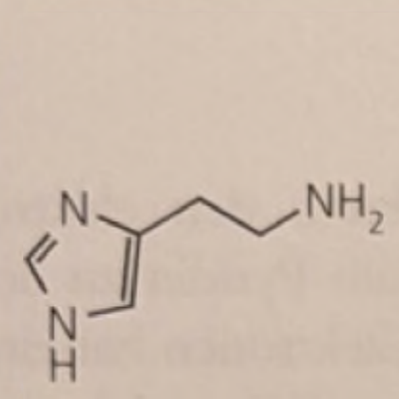
2-PYEA 2-PYMAP

Niemann und *Hays* postulierten, dass 2-PYEA (**1**) vor allem aufgrund der zu Histamin (**5**) analogen Fähigkeit, die Chelat-Ringstruktur **1a** auszubilden, eine ähnliche Wirkung wie Histamin (**5**) besitzt (das Chelat **1a** soll die Struktur des Chelats **5a** mimetisieren) [4].

Aufgrund der interessanten pharmakologische Eigenschaften von 2-PYEA (**1**) wurde eine Handvoll α-Methyl-2-(2-pyridyl)ethylamine untersucht, so z. B. Verbindungen **6** und

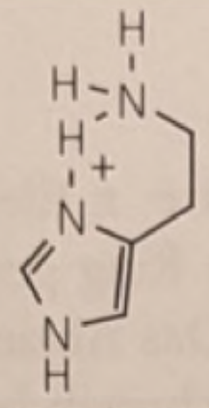
7 [10]. Strukturell betrachtet ist 1-(2-Pyridyl)-2-aminopropan (**6**; 2-PYAP) ein Isoster von Amphetamin (**8**). Es zeigte in Katzen eine verstärkte histaminartige Wirkung [10].

Die Herstellung von **6** wurde auch in Ref. [5] beschrieben. 1975 stellten *Tiedemann* und *Büchi* unter anderem die 2-Pyridylderivate **9** und **10** sowie deren Piperidin-Analoga **11** und **12** her, jedoch ohne auf die pharmakologischen Eigenschaften einzugehen (R und R': diverse Alkyl- und/oder Arylreste) [6].

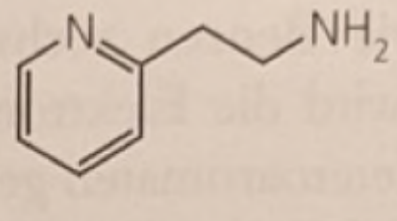


5

Histamin

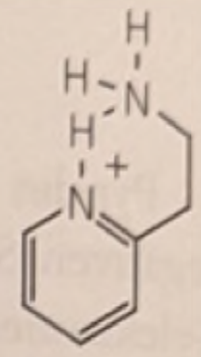


5a

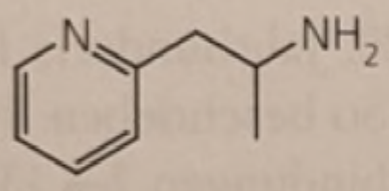


1

2-PYEA

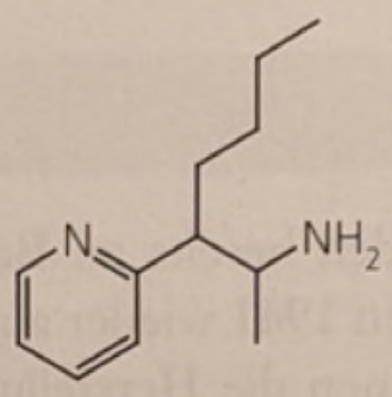


1a

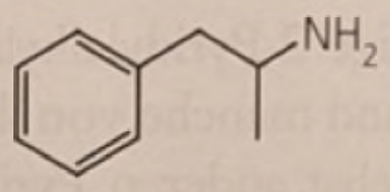


6

2-PYAP

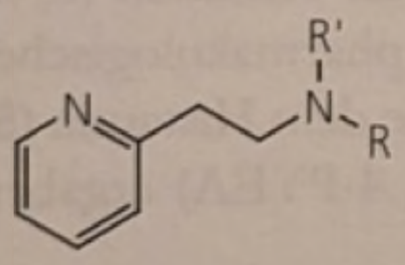


7

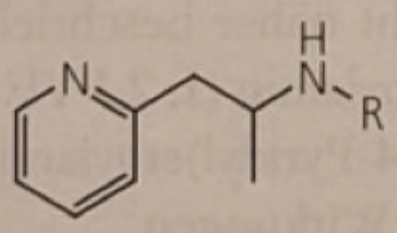


8

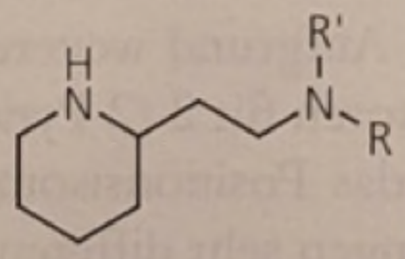
Amphetamin



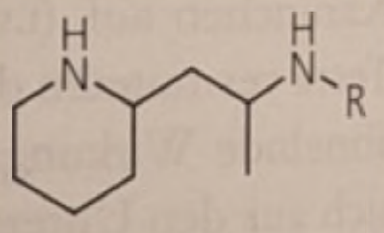
9



10



11

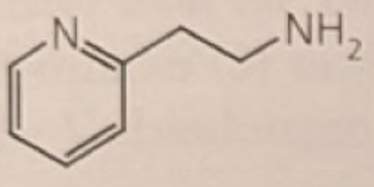


12

4.11.2. 3-Pyridylalkylamine

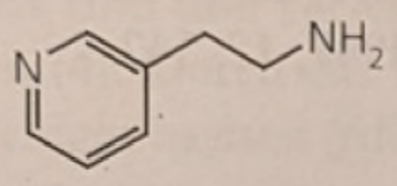
Aufgrund der markant unterschiedlichen Wirkungen zwischen den Positionsisomeren 2-PYEA (**1**) und 4-PYEA (**14**) wurde von *Niemann* und *Hays* 1942 das 2-(3-Pyridyl)ethylamin (**13**; 3-PYEA) hergestellt und untersucht [4]. 3-PYEA (**13**) glich nicht dem 2-PYEA (**1**) und wies eine dem 4-PYEA (**14**) ähnelnde Wirkung auf; es zeigte keinen histaminartigen Effekt. Während 2-PYEA (**1**) Histamin (**5**) mimetisiert, erwiesen sich 3-PYEA (**13**) und 4-PYEA (**14**) als Blutdruck steigernde Verbindungen, die in der Katze 10-20% der Wirkung von Phenethylamin (**15**; siehe auch Kapitel 1) erreichten. Im Kaninchen erwiesen sie sich bei höheren Dosierungen als Blutdruck senkende Agentien, was wiederum untypisch für Histamin (**5**; siehe auch Kapitel 4.6) ist.

Im Jahre 1950 wurde das α-Methyl-Derivat der Verbinung **13**, 1-(3-Pyridyl)-2-aminopropan (**15**; 3-PYAP), synthetisch beschrieben [7]. Strukturell betrachtet ist es ein Analogon von Amphetamin (**8**). Die Anwesenheit einer α-Methyl-Gruppe sollte eine erhöhte Stabilität gegenüber der enzymatischen Desaminierung mit sich bringen. In Ref. [8] wird eine verbesserte Synthese von 3-PYAP (**15**) beschrieben. Des Weiteren wurde darin auf die verstärkten vasokonstriktiven Eigenschaften hingewiesen. *Biniecki* und *Emiljan* lieferten zehn Jahre später eine etwas vereinfachte Synthese [5]. 1979 wurde 3-PYAP (**15**) von *Foye* und *Tovovich* erwähnt [9]. Sie derivatisierten diverse Aryl- und Heteroarylalkylamine am basischen Stickstoff (Ureate, Carbamate, Sulfonamide etc.) in der Hoffnung, ein blutdrucksenkendes Mittel zu finden.



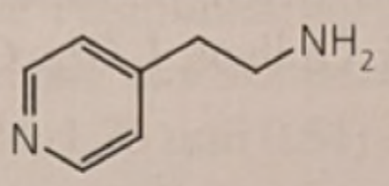
1

2-PYEA



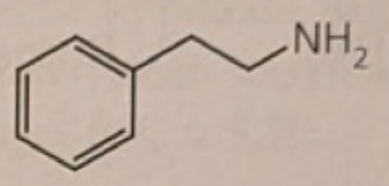
13

3-PYEA



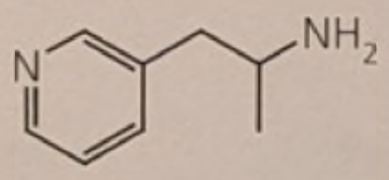
14

4-PYEA



15

PEA

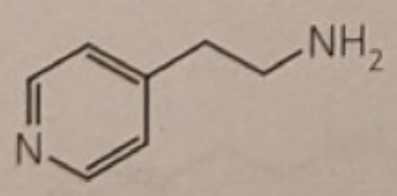


16

3-PYAP

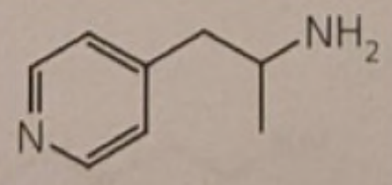
4.11.3. 4-Pyridylalkylamine

Für 1-(4-Pyridyl)-2-ethylamin (**14**; 4-PYEA) wurde in Katzen und Kaninchen eine Erhöhung als Blutdrucks festgestellt [3]. Ungleich dem isomeren 2-PYEA (**1**) zeigte es demnach keine histaminartige, sondern eher eine ephedrineartige Wirkung. Begründet wurde die unterschiedliche Wirkung der Positionsisomere mit der Fähigkeit von 2-PYEA (**1**), die Chelatstruktur **5a** von Histamin zu mimetisieren (siehe unter 2-Pyridylalkylamine). 4-PYEA (**14**) sowie 3-PYEA (**13**) vermögen diese aus strukturellen Gegebenheiten nicht auszubilden. 1-(4-Pyridyl)-2-aminopropan (**17**; 4-PYAP) wurde synthetisch beschrieben [5].



14

4-PYEA



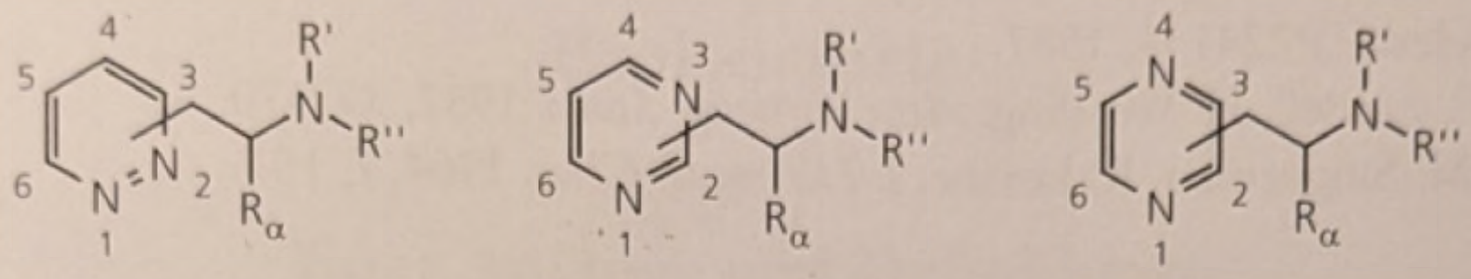
17

4-PYAP

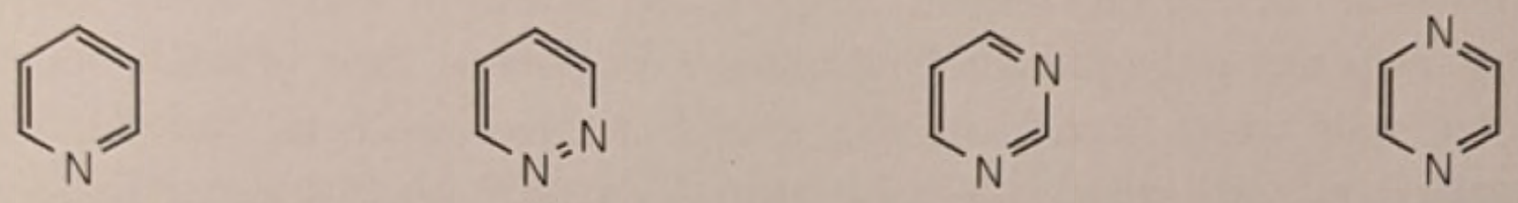
Literatur

[1] K. Löffler. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 161.
[2] K. Löffler, M. Kirschner. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 3329.
[3] L. A. Walter, W. H. Hunt, R. J. Fosbinder. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2771.
[4] C. Niemann, J. T. Hays. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2288.
[5] S. Biniecki, S. Emiljan. *Acta Pol. Pharm.* **1967**, *24*, 343.
[6] H. Tiedemann, J. Büchi. *Pharm. Acta Helv.* **1975**, *50*, 237.
[7] A. Burger, C. R. Walter. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1988.
[8] A. Burger, M. L. Stein, J. B. Clements. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *22*, 143.
[9] W. O. Foye, S. Tovovich. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 591.
[10] A. Burger, G. E. Gullyot, *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 342.

4.12. Diazinylalkylamine



Ersetzt man in dem Heteroaromaten Pyridin (**1**) eine CH-Gruppe mit einem *N*-Atom, so erhält man die Diazine. Es sind drei verschiedene Positionsisomere möglich: Pyridazin (**2**), Pyrimidin (**3**) und Pyrazin (**4**). Durch das zusätzliche elektronenziehende *N*-Atom werden die Verbindungen weit weniger basisch (pK_a= 2.24, 1.23 und 0.51) als Pyridin (pK_a= 5.2).



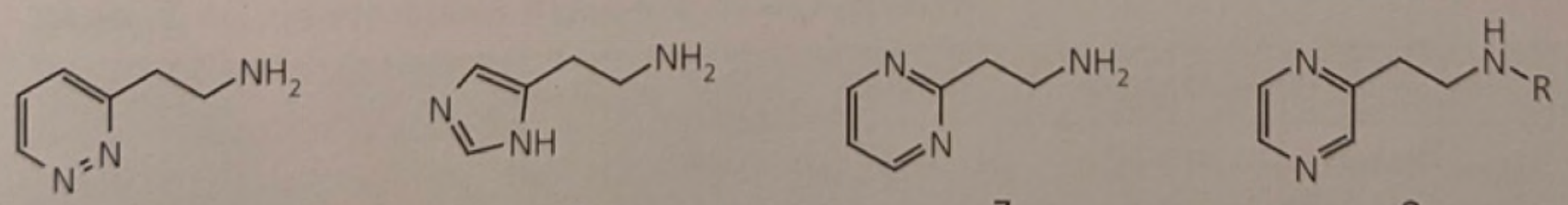
1 Pyridin **2** Pyridazin **3** Pyrimidin **4** Pyrazin

Die Diazinylalkylamine wurden sehr spärlich untersucht und meist nur chemisch beschrieben, da sie lediglich als chemische Intermediate benötigt wurden.

Im Pyridazin (**2**) ist die Seitenkette in zwei möglichen Positionen (3- oder 4-substituiert) denkbar. Das Derivat **5** wurde chemisch beschrieben [1].

Pyrimidin (**3**) würde mit einer Seitenkette drei Positionsisomere zulassen. In Analogie zu Histamin (**6**) wurde unter anderen Verbindungen das Pyrimidin-Derivat **7** daraufhin untersucht, inwieweit es durch die Monoaminoxidase metabolisiert wird [2].

Durch die Symmetrie von Pyrazin (**4**) existiert beim Vorhandensein einer Seitenkette nur ein Positionsisomer. Bei Untersuchungen zur Chemie von Pyrazinen stellten *Singerman* und *Levine* in den 1960er Jahren mehr als zehn 2-(2-Pyrazinyl)-ethylamine **8** her (R= H und Alkyl) [3].



5 **6** **7** **8**

Literatur

[1] D. C. Horwell. 2-Substituted-[2-substituted-amino]-N-aralkyl-3-[indol-3-yl]propanamides. EP224151, 1987.
[2] S. E. Lindell, H. Westling. *Acta Physiolog. Scand.* **1957**, *39*, 370.
[3] G. M. Singerman, R. Levine. *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 151.

Exkurs: Bioisosterie

Erste Anfänge und Definitionen

Die Tatsache, dass chemische Verbindungen unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften mit sich bringen und, dass verschiedene chemische Gruppen für unterschiedliche Eigenschaften verantwortlich sind, veranlasste *Langmuir* im Jahre 1919, den Begriff „Isosterie" zu definieren (zusammengefasst in [1]). Dabei bezeichnete er solche Gruppen als „Isostere", die einem Molekül vergleichbare physikalische oder chemische Eigenschaften verleihen.

Im Jahre 1951 führte *Friedman* den Begriff „Bioisosterie" ein (zusammengefasst in [1]). Seine Absicht war, strukturell verwandte Verbindungen mit gleichartiger biologischer Aktivität zu klassifizieren. Unter „Bioisosteren" ganz allgemein versteht man physiko-chemisch vergleichbare Atome oder -Gruppen, die der entsprechenden Leitstruktur ein nahezu identisches biologisches Wirkspektrum verleihen. Moleküle untereinander können auch als Bioisoster bezeichnet werden, wenn sie dabei ein nahezu identisches Wirkspektrum haben oder sie an der selben Bindungsstelle aktiv sind. Aktivität bedeutet in diesem Fall sowohl agonistische wie auch antagonistische Aktivität.

Ziel bei bioisosteren Variationen ist das Ändern der chemischen Struktur, ohne sich dabei von der gewünschten Wirkung zu entfernen. Durch moderate Änderungen sollen gezielt Eigenschaften des Moleküls wie targetspezifische Selektivität, metabolische Stabilität, Wasserlöslichkeit oder Toxizität optimiert werden.

Die Begriffsverwendung „Bioisostere" wird traditionellerweise in klassische und nichtklassische Isostere aufgeteilt; sie erfolgt jedoch in vielen Publikationen durchmischt, so dass hier nur nach der Äquivalenz unterschieden wurde (Tabelle 1) [1]. Einerseits kann ein Atom oder eine Atomgruppe durch andere Atome oder Atomgruppen ausgetauscht werden. Andererseits werden oft nicht nur einzelne Atome oder Gruppen ausgetauscht, sondern ganze Substrukturen. Man unterscheidet dabei zwischen folgenden Transformationen, die anschließend besprochen werden: Ring → Ring; Kette → Ring; Ring → Kette und Kette → Kette.

Tabelle 1. Äquivalente diverser Atome und Atomgruppen [1].

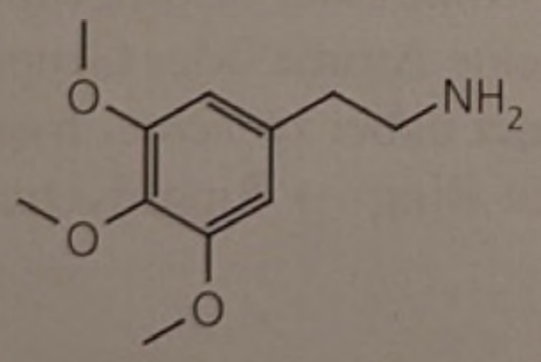
Univalent	Bivalent	Trivalent	Ringäquivalente
-H -D -F $-CH_3$ -Cl -OH $-NH_2$ -Br -iPr -I -tBu	-O- -S- -NH- $-CH_2-$ Se-	-N= -CH= -P=	-CH=CH- -S- (Phenyl/Thienyl) -CH= -N= (Phenyl/Pyridyl)

Es gibt noch neuere Transformationen der Bioisosterie, so wurden beispielsweise in letzter Zeit auch Pharmaka und Riechstoffe entwickelt, bei denen ein quartäres C-Atom durch Silicium und Germanium substituiert wurde (z.B. [2]).

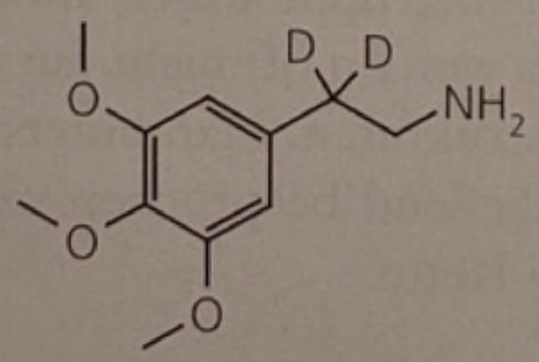
Deuterium-Analoga: Ersatz von Wasserstoff-Atomen

Obwohl der Austausch von Wasserstoffatomen mit Deuteriumatomen naheliegend ist, wird diese Methode bis heute nicht breit eingesetzt. Dabei wäre ein derartiger Tausch in verschiedener Hinsicht vorteilhaft und erfolgversprechend. Deuterium ist erstens hinsichtlich Größe und Gestalt dem Wasserstoff sehr ähnlich, und zweitens ist die Deuterium-Kohlenstoff-Bindung aufgrund der doppelten Masse von Deuterium rund sieben Mal stärker (kinetischer Isotopeneffekt). Durch die strukturelle Nähe kann davon ausgegangen werden, dass die deuterierte Verbindung sehr ähnliche Eigenschaften zeigen wird, patentrechtlich jedoch als neue Substanz gilt. Seit einigen Jahren sind deshalb Unternehmen wie Auspex Pharmaceuticals [7] oder CoNCERT Pharmaceuticals [8, 9] genau auf diesem Gebiet aktiv. Indem sie in altbewährten Stoffen Wasserstoff durch Deuterium ersetzen, kreieren sie neue, genauso wirksame und eventuell sogar metabolisch stabilere Arzneimittel. Mit diesem Ansatz sparen die Firmen viel Geld, da die eigentliche Suche nach wirksamen Stoffen wegfällt.

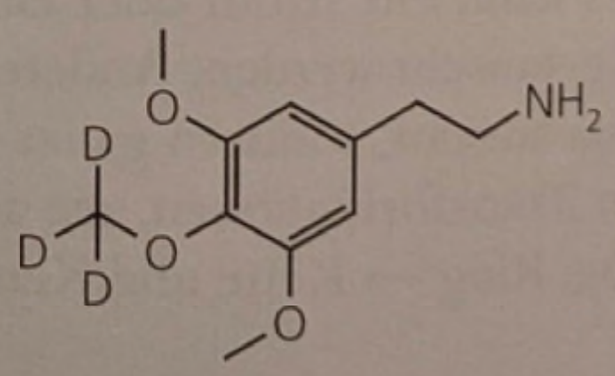
Wahrscheinlich war *Shulgin* einer der ersten, der diesen Approach bei psychoaktiven Substanzen vorgenommen und am eigenen Leibe getestet hat [4]. Er hat Mescalin (**1**) in β-Position dideuteriert (**2**) und auch an der Methoxy-Gruppe in 4-Position alle 3 Wasserstoff-Atome durch Deuterium ersetzt (**3**, siehe Kapitel 8.4.6). Für Mescalin (**1**), β-D (**2**) und 4-D (**3**) wurde ein identischer Dosisbereich von 180–360mg gefunden, und das psychologische Wirkspektrum divergierte kaum [4]. Da *Reid* et al. an Ratten feststellten, dass α,α-Dideuterophenethylamin (**4**, siehe Kapitel 1.) gegenüber der Monoaminoxidase (MAO) inert ist [5], synthetisierten *Trachsel* et al. das entsprechende α,α-Dideuteromescalin (**5**; α-D) [6]. Dieses erwies sich um etwa einen Drittel potenter als



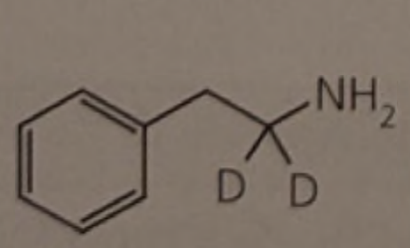
1 ; Mescalin



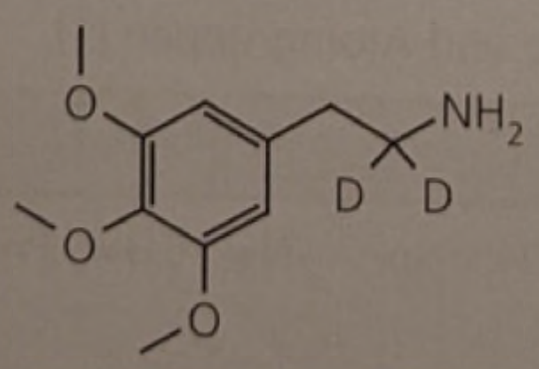
2; β-D



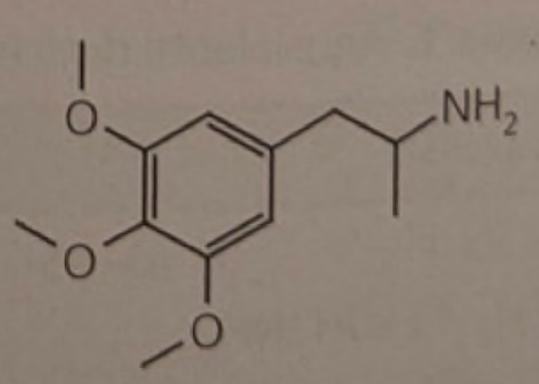
3 ; 4-D



4



5; α-D



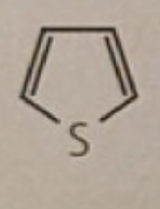
6 ; TMA

Mescalin (**1**) und liegt somit im Dosisbereich von TMA (**6**, siehe auch Kapitel 8.4.6). TMA (**6**, siehe Kapitel 8.4.3) besitzt im Vergleich zu Mescalin (**1**) durch die α-Me-Gruppe einen erhöhten Schutz vor dem Abbau durch die Aminoxidase. In Substanz **5** dürfte der kinetische Isotopeneffekt zum langsameren Abbau durch die Aminoxidase beitragen.

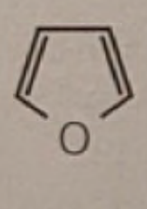
Ring-zu-Ring-Transformation

Das Ersetzen eines heterocyclischen oder carbocyclischen Rings durch einen anderen heterocyclischen Ring ist vermutlich die am meisten verbreitete Methode, um eine bioisostere Transformation vorzunehmen. Das bekannteste Beispiel dürfte der Ersatz eines Benzenringes durch eine Thiophen-Einheit sein, da Dutzende von solchen Beispielen in der Literatur zu finden sind (siehe auch Kapitel 4.3).

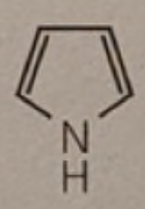
Thiophen (**7**) hat im Vergleich zu den anderen Heteroaromaten **8-18** die größte physikochemische Ähnlichkeit zu Benzen. Das Verwenden von π-Elektronenmangel-*N*-Heteroaromaten wie **15-18** kann durch deren unsymmetrische Elektronenverteilung und Basizität eine wesentliche Beeinflussung des Wirkprofils mit sich bringen. Damit verbunden ändern sich die Lipophilie, die Löslichkeit und somit die Verteilung im Organismus wie auch die Wechselwirkung mit Targetproteinen, die Verstoffwechselung und Ausscheidung.



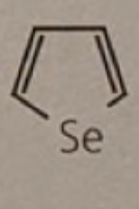
7; Thiophen



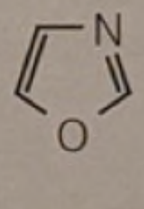
8; Furan



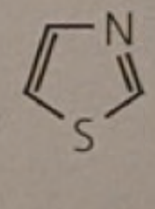
9; Pyrrol



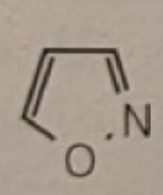
10; Selenophen



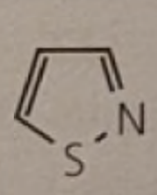
11; Oxazol



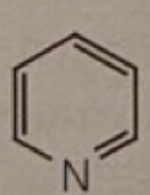
12; Thiazol



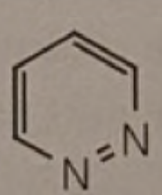
13; Isoxazol



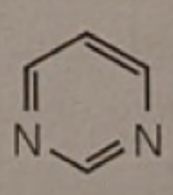
14; Isothiazol



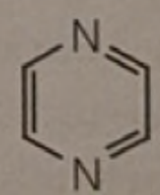
15; Pyridin



16; Pyridazin

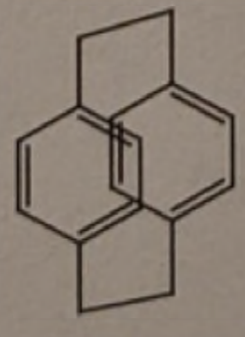


17; Pyrimidin

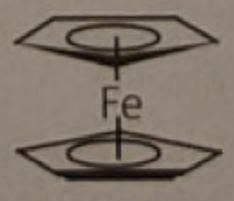


18; Pyrazin

Die Forschungsgruppe von *Gmeiner* hat auch Paracyclophan (**19**) oder Ferrocen (**20**) erfolgreich als bioisostere Einheiten eingesetzt [10].



19; [2.2]Paracyclophan

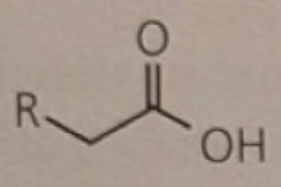


20; Ferrocen

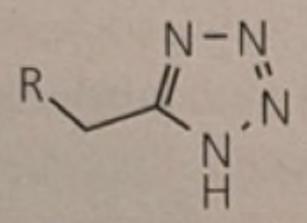
Kette-zu-Ring-Transformation

Auch diese Transformation ist ein gängiger Versuch, die biologische Wirkung zu beeinflussen. Oft wird die Carbonsäure-Funktion **21** durch Tetrazole **22**, Isoxazole **23** und Oxadiazole **24** ersetzt. Jeder dieser Heterocyclen hat amphotere Eigenschaften, d.h. ihre Stickstoffatome können protoniert werden oder, je nach pH, auch Protonen abgeben.

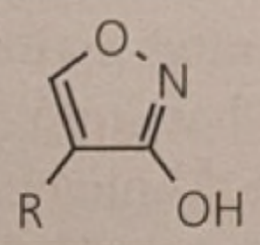
Ein Beispiel, wo die Natur quasi selbst einen bioisosteren Austausch vorgenommen hat, ist der Fliegenpilz-Wirkstoff Muscimol (**25**, siehe Kapitel 4.9), ein potenter sowie selektiver $GABA_A$-Agonist. Hier fungiert der 3-Hydroxyisoxazol-Heterocyclus **23** als rigidisiertes Bioisoster zur Carbonsäurefunktion der Gamma-Aminobuttersäure (GABA, **26**).



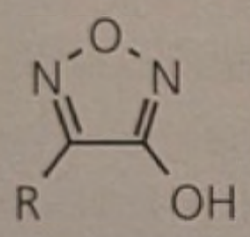
21; Carbonsäure



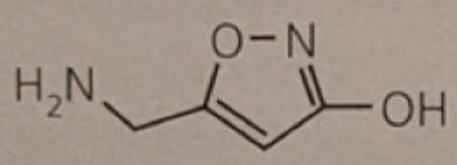
22 ; Tetrazol



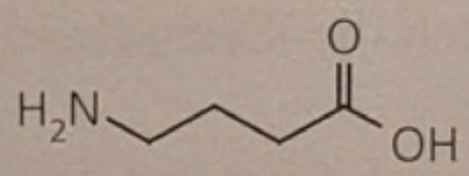
23 ; 3-Hydroxyisoxazol



24; Oxadiazol-3-ol

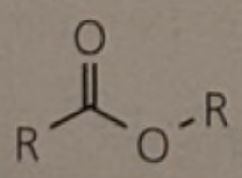


25; Muscimol

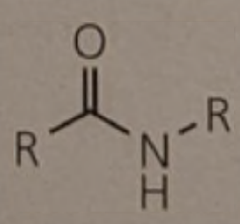


26; GABA

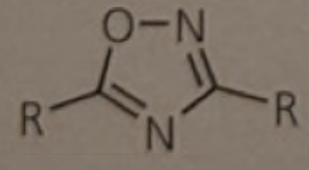
Für Ester (**27**) und Amide (**28**) wurden ebenfalls zahlreiche Heterocyclen verwendet. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit seien hier Oxadiazole (**29**), Oxazoline (**30**) und Alkyltetrazole (**31**) genannt [11]. Im Arbeitskreis von *Gmeiner* wurde z.B. die Amidstruktur von Metoclopramid (ein Antiemetikum) durch einen Oxazol- (**32**), Thiazol- (**33**) und Cycloamidin-Heterocyclus (**34**) ersetzt, woraus man neue Dopamin-D_4-Rezeptor-Liganden erhielt [12-14].



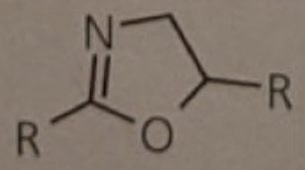
27; Ester



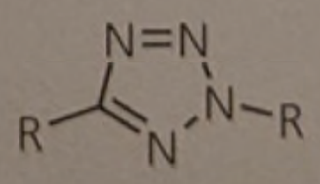
28; Amid



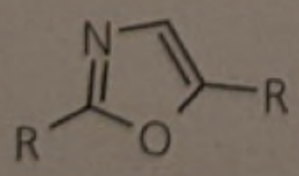
29; Oxadiazol



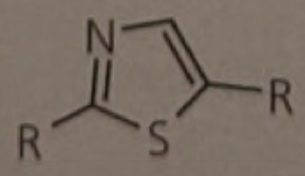
30; Oxazolin



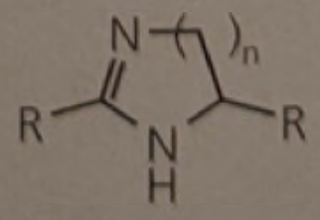
31; Tetrazol



32; Oxazol



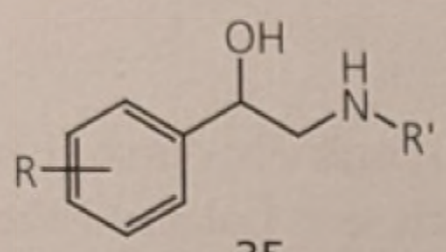
33; Thiazol



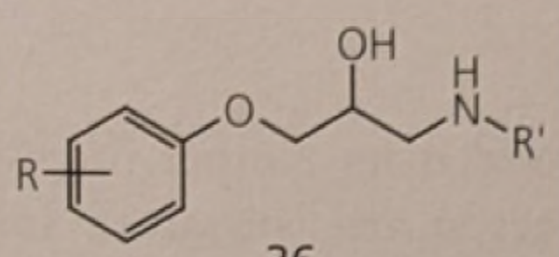
34; Cycloamidin

Ring-zu-Kette-Transformation

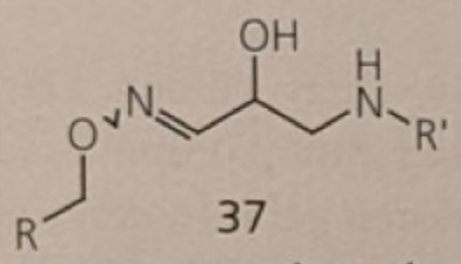
Diese Transformation wird bei der Optimierung der Leitstruktur eher selten vorgenommen. Zumindest konnten für β-adrenerge Substanzen des Typs **35** und **36** die Bioisostere **37** und **38** gefunden werden. Es wurde auch erfolgreich bei Serotonintransporter-Hemmstoffen verwendet. So findet man beim Fluvoxamin (**39**) diese recht unübliche Struktureinheit. Im Vergleich mit anderen typischen „-oxetinen", wie Fluoxetin (**40**, siehe auch Kapitel 3.10, Exkurs Monoamin-Transporter sowie Exkurs Antidepressiva) trägt es nur einen Aromaten.



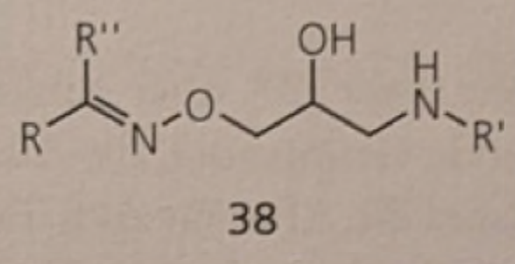
35



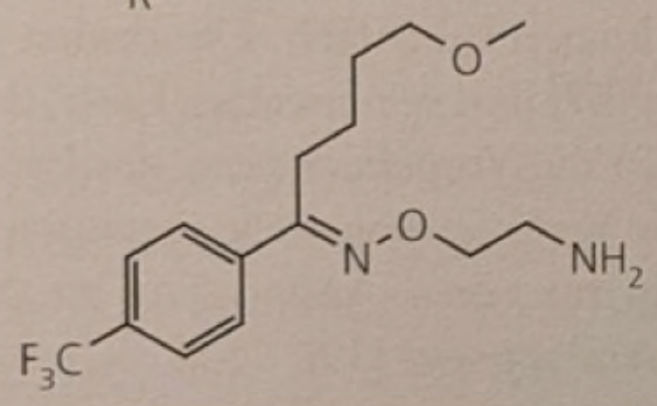
36



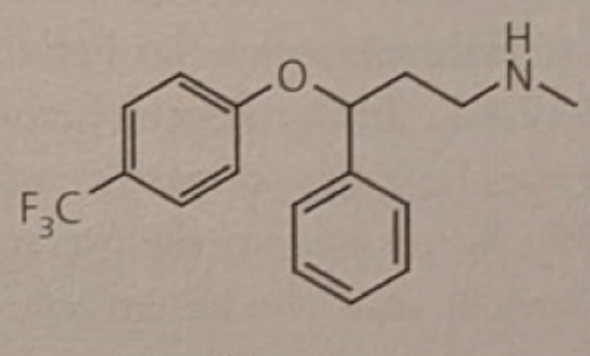
37



38

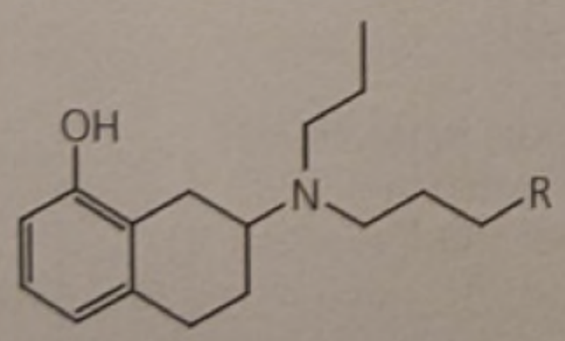


39; Fluvoxamin

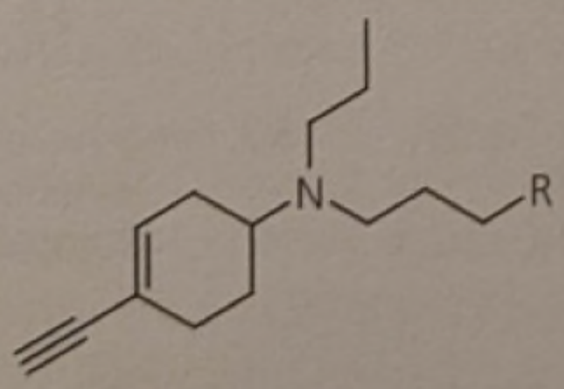


40; Fluoxetin

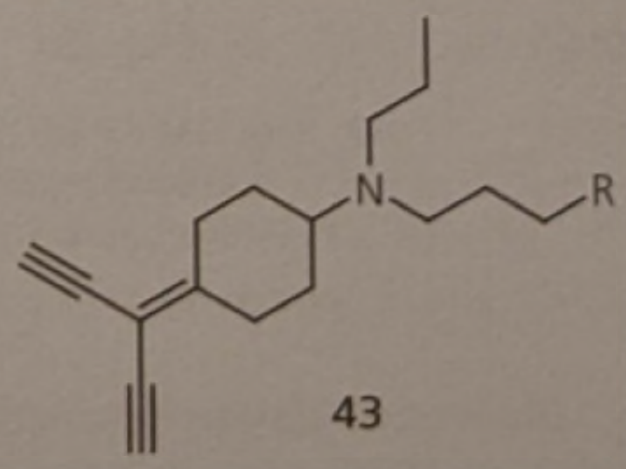
Eine weitere Ring-zu-Kette-Transformation ist der Austausch eines Aromaten durch ein konjugiertes Alkin. So gelang es *Gmeiner* et al., z.B. Dopamin-D_3-selektive Verbindungen herzustellen, bei denen erfolgreich ein Aromat durch konjugierte Alkine ersetzt wurde, wie in **42** und **43** gezeigt [15-17]. Offensichtlich sind derartige Gruppen wie ein Aromat dazu befähigt, π-π Wechselwirkungen mit dem Dopamin-D_3-Rezeptor einzugehen und eine Dipropylaminotetralin-Einheit (**41**) zu mimetisieren. Allerdings gilt zu beachten, dass derart schwerwiegende strukturelle Variationen auch dazu führen können, dass sich der Bindungsmodus verändert.



41



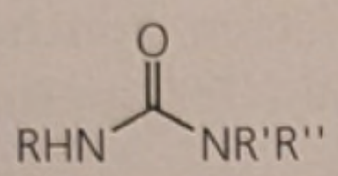
42



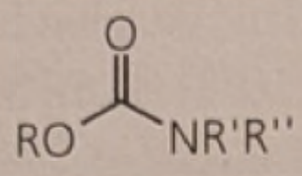
43

Kette-zu-Kette-Transformation

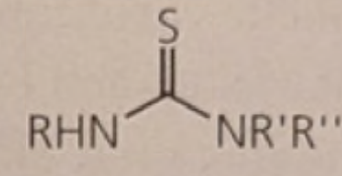
Die bioisosteren Beziehungen zwischen Gruppen wie Estern (**27**), Amiden (**28**), Ureaten (**44**), Carbamaten (**45**) und Thioureaten (**46**) sind seit langem bekannt und werden auch heute bei medizinalchemischen Optimierungen angewendet.



44; Ureat



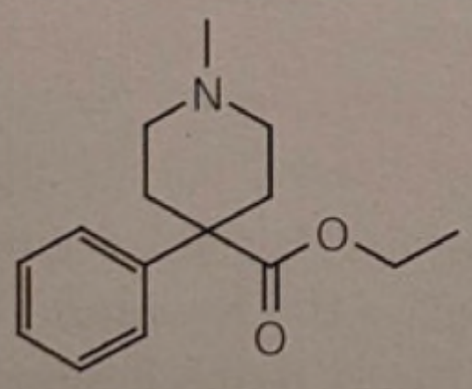
45; Carbamat



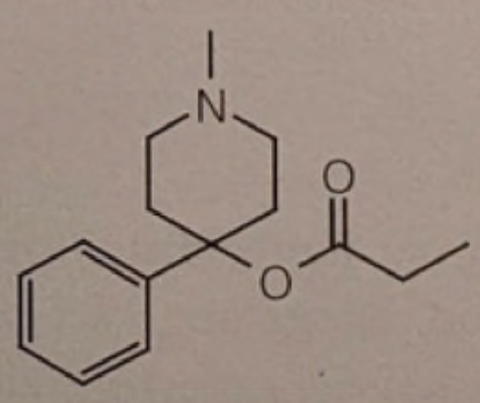
46; Thioureat

Ester (**27**) werden im Körper oft rasch enzymatisch durch Esterasen abgebaut, Amide (**28**) hingegen viel langsamer. Im Bereich der Lokalanästhetika konnte man dadurch Wirkstoffe mit besserer Verträglichkeit und längerer Wirkdauer erhalten [18].

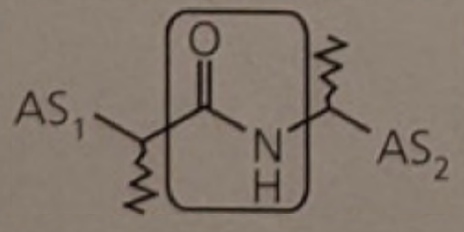
Häufig können Ester (**27**) oder Amide (**28**) invertiert werden. Das bedeutet, dass die carbonsäuretragende Gruppe und die Alkohol- oder Aminkomponente umgetauscht werden, ohne dass dabei die Affinität zum Target verloren geht. In den meisten Fällen ändert sich allerdings der Metabolismus der Verbindungen beachtlich. Die beiden prominentesten Vertreter sind wahrscheinlich das Pethidin (**47**) und sein inverser Ester, das MPPP (**48**, siehe Kapitel 3.12.4.1). In der Peptidchemie ist die Vorgehensweise des Invertierens weit verbreitet. Hier spricht man von *retro*, wenn die Verknüpfungsstelle vertauscht wird (Strukturen **49** and **50**). Wenn zudem die Stereochemie von L-Aminosäure zu D-Aminosäure geändert wird, spricht man von einem *retro-inverso approach* [19].



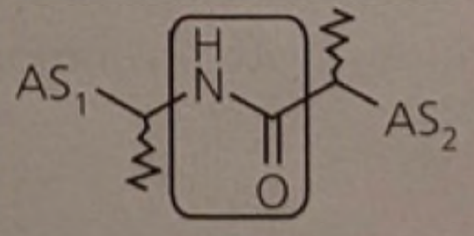
47; Pethidin



48; MPPP
= inverser Ester
von Pethidin



49; Reguläre Amid- oder Peptid-Bindung zwischen Aminosäure 1 und 2

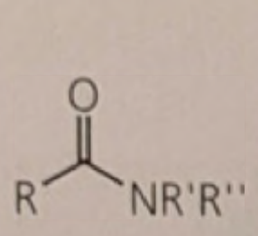


50; Retro-Amid- oder Retro-Peptid-Bindung zwischen Aminosäure 1 und 2

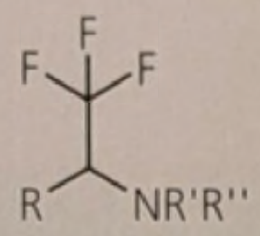
Nebst den klassischen Vertauschungen von Atomen und Gruppen ist die Ähnlichkeit bei der α-Trifluormethyl-Gruppe (**51**) zu einer Amid-Gruppe (**28**) nicht offensichtlich,

so dass bis anhin wenige Beispiele dazu existieren [20]. Es ist zu beachten, dass diese α-Trifluormethyl-Derivate ein Chiralitätszentrum aufweisen.

Die Gründe für die Bioisosterie liegen hier in der starken Fähigkeit einer CF_3-Gruppe, Elektronen anzuziehen. Dieser Effekt ist derart stark ausgeprägt, dass der Stickstoff in α-Trifluormethylsubstituierten Aminen seine Basizität verliert und demnach sich chemisch ähnlich wie ein Amid verhält (siehe auch Exkurs Fluor in Medizinalchemie).



28; Amid



51; racemisches α-Trifluormethylamin

Man darf gespannt sein, ob in Zukunft noch weitere, nicht offensichtliche bioisostere Transformationen entdeckt werden.

Literatur

[1] P. H. Olesen. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2001**, *4*, 471.

[2] M. Waelbroeck, J. Camus, M. Tastenoy, G. Lambrecht, E. Mutschler, M. Kropfgans, J. Sperlich, F. Wiesenberger, R. Tacke, J. Christophe. *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *109*, 360.

[3] P. W. Atkins. *Physikalische Chemie*. Wiley-VCH: 1996.

[4] A. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL - A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley 1995.

[5] D. Reid, A. J. Goudie. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1986**, *24*, 1547.

[6] D. Trachsel, D. Lehmann, M. Hadorn. unpublished work. In 2006.

[7] Auspex, Pharmaceuticals. http://www.auspexpharma.com/index.html

[8] Concert, Pharmaceuticals. http://www.concertpharma.com/index.html

[9] medicalnewstoday. Concert Pharmaceuticals Initiates CTP-347 Phase I Clinical Trial - Potential Best-in-Class Non-Hormonal Treatment For Vasomotor Symptoms. http://www.medicalnewstoday.com/articles/123156.php

[10] K. Schlotter, F. Boeckler, H. Hubner, P. Gmeiner. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3628.

[11] G. D. Diana, D. L. Volkots, T. J. Nitz, T. R. Bailey, M. A. Long, N. Vescio, S. Aldous, D. C. Pevear, F. J. Dutko. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421.

[12] J. Einsiedel, C. Thomas, H. Hubner, P. Gmeiner. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2041.

[13] J. Einsiedel, H. Hubner, P. Gmeiner. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2533.

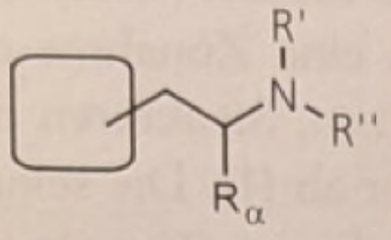
[14] J. Einsiedel, H. Hubner, P. Gmeiner. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 851.

[15] M. Dorfler, N. Tschammer, K. Hamperl, H. Hubner, P. Gmeiner. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6829.

[16] H. J. Huebner, K. Mayura, L. Pallaroni, C. L. Ake, S. L. Lemke, P. Herrera, T. D. Phillips. *J. Food. Prot.* **2000**, *63*, 106.

[17] C. Lenz, C. Haubmann, H. Hubner, F. Boeckler, P. Gmeiner. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 185.
[18] E. Mutschler. *Arzneimittelwirkungen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: 1997.
[19] A. Volonterio, P. Bravo, M. Zanda. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1827.
[20] W. K. Hagmann. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.

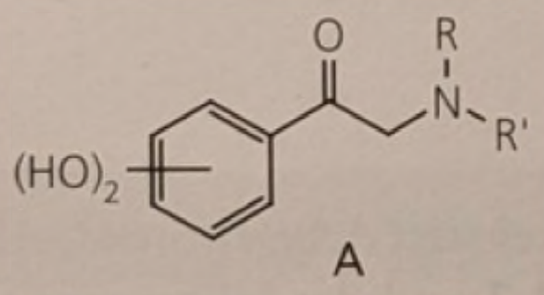
5. Ersatz des Arylteils durch nichtaromatische Reste



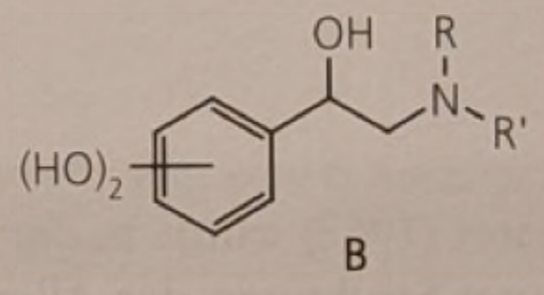
5.1. Alkylamine

Mit ihren Untersuchungen um die Wende des 19. Jahrhunderts schufen *Barger* und *Dale* fundierte Grundlagen im Bereich der Phenylalkylamine. Die beiden ermöglichten und beeinflussten mit ihren Pionierarbeiten eine Vielzahl von nachfolgenden Arbeiten bis in die aktuelle Zeit. Bis ins Jahr 1910 erfolgten einige Arbeiten auf physiologischer wie dann auch auf chemischer Seite, und schließlich präsentierten die beiden Forscher das bis dato errungene Wissen aus eigenen Studien sowie von vorhergehenden Arbeiten anderer Wissenschaftler [1]. Sie stellten als erste fest, dass 2-Phenethylamine sympathomimetische Wirkung haben.

Die Erforschungen der Struktur des aktiven Prinzips der suprarenalen Medulla (des inneren Teils der Nebenniere) beginnend im Jahre 1897 ergaben, dass dieses durch Epinephrin (**1**) gestaltet wird (Epinephrin = Adrenalin, das auch den Namen Renalin trägt!). Dies führte danach zu Untersuchungen von strukturell verwandten Substanzen, welche die Grundstruktur **A** und **B** tragen (zusammengefasst in [1]. Eine dieser Substanzen war auch racemisches Epinephrin. Die Substanzen mit der Grundstruktur **B** wurden durch Reduktion der Keto-Gruppe in **A** erhalten und zeigten in Versuchstieren in den meisten Fällen im Gegensatz zu den Verbindungen **A** eine stark erhöhte norepinephrinartige Wirkung (Details zur Wirkung von Epinephrin und Norepinephrin siehe Kapitel 7.5.2).



A



B

Alle aktiven Verbindungen enthielten eine 3,4-Dihydroxyphenylgruppe, was zunächst zur Annahme führte, dass diese Catecholgruppe die essenziell aktive Gruppe dieser Verbindungen ist. Diese Vermutung wurde durch den Sachverhalt gestützt, dass während der intravenösen Applikation von Catechol (**2**) der Blutdruck anstieg. Bei der Verabreichung von 2-(Methylamino)-ethanol (**3**), der als Teil von Epinephrin (**1**) nach dem Entfernen der Catecholgruppe übrig bleibt, blieb der Blutdruck unbeeinflusst (Abb. 1.) Interessant ist die damals herrschende Betrachtungsweise der Wirkung einer Substanz. Vielleicht herrschte durch die damals sehr mechanisch-industriell geprägte Zeitepoche ebenfalls eine reduktionistische mechanische Betrachtung der Moleküle, die dazu führte, das Molekül einfach zu zerschneiden, um dann den einen Teil davon testen zu können. *Barger* und *Dale* wiesen jedoch

darauf hin, dass die durch die Catecholgruppe verursachte Blutdruckerhöhung einem komplett anderen Wirkungsmechanismus unterliege [1]. Und so fanden sie heraus, dass diverse Amine, die keine Catecholgruppe tragen, ebenfalls befähigt sind, eine dem Epinephrin (1) sehr ähnelnde Wirkung zu entfalten.

Unter den primären Aminen wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- und weitere bis zu Tridecylamin zeigte sich eine Zunahme des Einflusses auf den Blutdruckanstieg bis zum 1-Hexylamin (i.v., Katzen, Strukturen nicht gezeigt), dann nahm der Effekt mit zunehmender Kettenlänge wieder ab [1]. Die sekundären Amine wie Diethylamin oder Methylisoamylamin erwiesen sich in diesem Test als schwach aktiv. Das tertiäre Amin Trimethylamin und das quarternäre Amin Tetraethylammoniumiodid zeigten keine Wirkung.

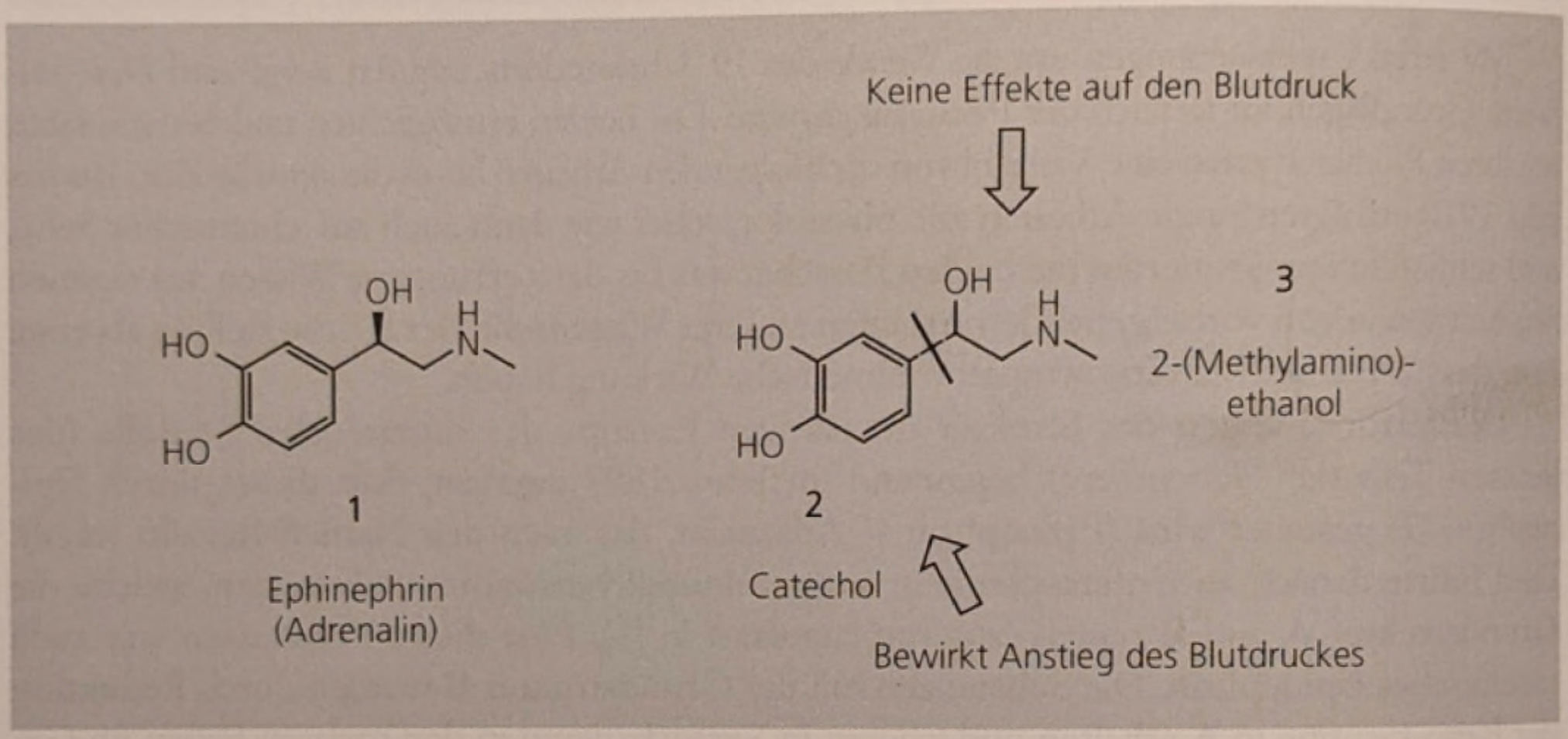
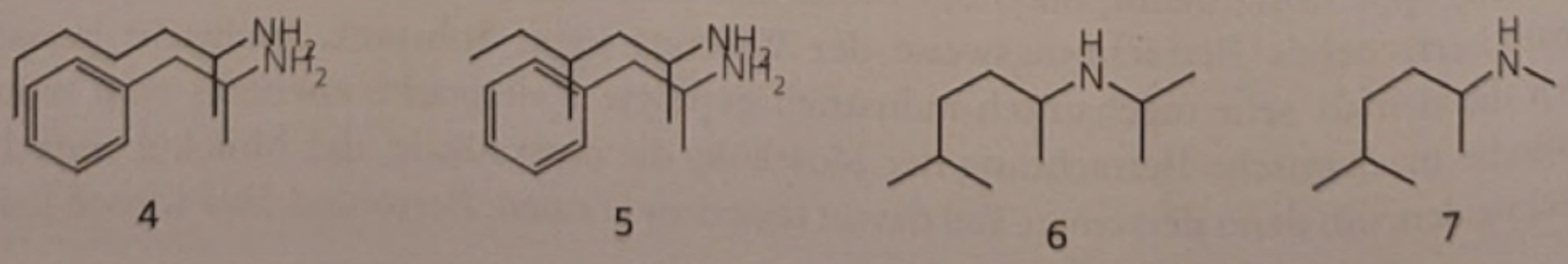


Abb. 1. In den Jahren um 1910 getätigte Untersuchungen: Epinephrin (Adrenalin, **1**) wurde in Einzelteile "zerschnitten" und die Teile auf die Wirkung in Versuchstieren geprüft. Catechol (**2**) zeigte im Gegensatz zu 2-(Methylamino)-ethanol (**3**) nach i.v. Verabreichung wie Epinephrin (**1**) ebenfalls eine Erhöhung des Blutdrucks [1]. Klar war jedoch, dass die Ursache für den Blutdruckanstieg eine andere gewesen sein musste.

Viele Jahre später (1962) wurde in der umfangreichen Arbeit von *Van der Schoot* et al. der Zusammenhang von Strukturen der Alkylamine **4**-**7** und der lokomotorischen Aktivität in Mäusen untersucht [2]. Sie verglichen, in welchem Ausmaß eine Testsubstanz die Lokomotion im Vergleich zu Amphetamin anregt. Die vier Verbindungen wurden allesamt als inaktiv bezeichnet. Dies dürfte auch der Grund sein, weshalb innerhalb dieser Strukturklasse keine weiteren wesentlichen Ausführungen getätigt worden sind. Die grau hinterlegten Strukturen (=Amphetamin) bei **4** und **5** sollen die strukturelle Analogie andeuten (Anmerkung: die Konformation von **4**-**7** wurde hier absichtlich so dargestellt).



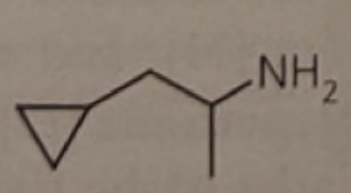
Die Verbindung **5** trägt den Namen Methylhexanamin (Methylhexamin, Forthan, Floradren, Geranamin, als Nasenabschwellmittel) oder Dimethylamylamin (DMAA als Nahrungsergänzungsmittel). Es wurde von *Eli Lilly* in Form eines Inhalierstifts auf dem Markt eingeführt und diente zur Abschwellung der Nasenschleimhäute (Abb. 2). Die World-Anti-Doping-Agency (WADA) setzte 2010 diese Substanz zusammen mit anderen Alkylaminen auf die Liste der Dopingmittel.

Abb. 2. Methylhexamin (**5**) wurde von *Eli Lilly* als Nasenabschwellmittel (Forthane) vermarktet (Werbung aus dem Jahr 1950).

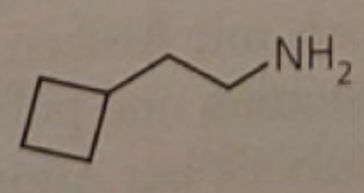
5.2. Alicyclische Alkylamine

Die alicyclischen Alkylamine wurden eingehender als die aliphatischen untersucht, dies deshalb, weil daraus vermehrt aktive Substanzen hervorgingen.

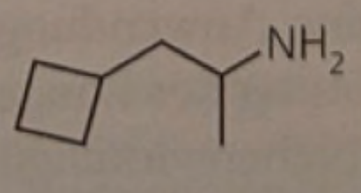
Der kleinste Vertreter ist 1-Cyclopropylisopropylamin (**8**). Diese Verbindung wurde zwar nicht pharmakologisch untersucht, jedoch als Intermediat benötigt und ist somit synthetisch beschrieben [3]. Die Cyclobutyl-Analoga **9** und **10** wurden von *Burger* et al. erforscht [4]. In Ratten entfaltete **9** bis zu einer oralen Dosierung von 300mg/kg keine offensichtliche Aktivität.



8

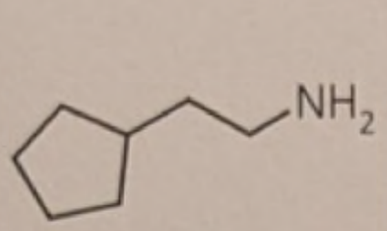


9

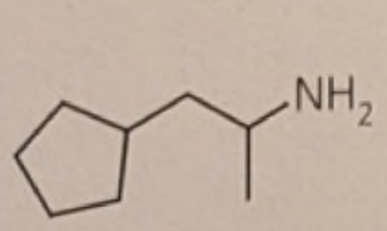


10

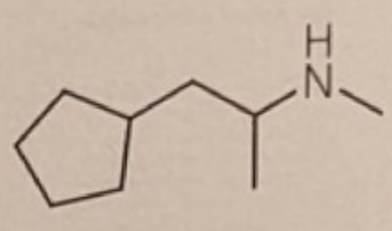
Der nächstehöhere Alicyclus ist Cyclopentan; es ist in den Verbindungen **11**-**17** enthalten. *Swanson* und *Chen* testeten 1948 die Verbindungen **11**-**15** und **17** daraufhin, inwiefern sie den Blutdruck in Hunden beeinflussen bzw. erhöhen [5]. Dabei erwies sich **13** als die aktivste. Die relative Aktivität auf den Blutdruck war vergleichbar mit der von Ephedrin und 2.5-mal höher verglichen mit Amphetamin. Das Amin **13** war im Versuchstier oral aktiv, und seine akute Toxizität wurde zwischen der von Amphetamin und Ephedrin eingeordnet. Weiter zeigte sie nur rund 2.5% der stimulierenden Wirkung von Amphetamin auf das ZNS (subkutane Injektion). Die Verbindung **13** trägt den Namen Cyclopentamin und wurde ehemals unter Namen wie Clopane, Cyclonarol, Cyclosal, Cyklosan, Nazett oder Sinos als Abschwellmittel für die Nasenschleimhäute vermarktet. Die Verbindung **12** wurde als nichtreizendes nasales Desinfektionsmittel patentiert [6]. Das Cyclopenten-Derivat **16** wurde synthetisch beschrieben [7].



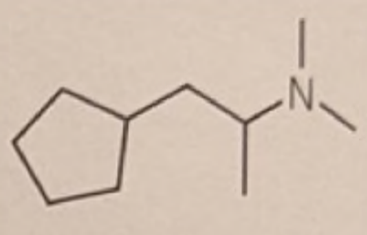
11



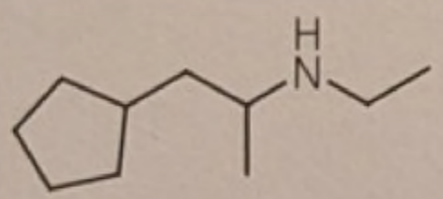
12



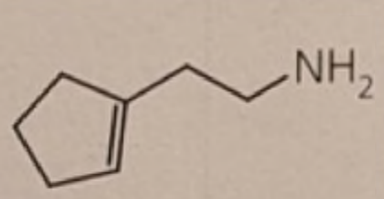
13



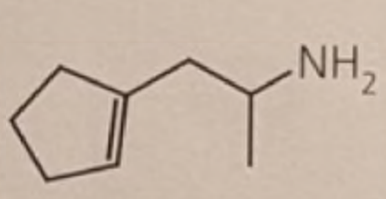
14



15



16

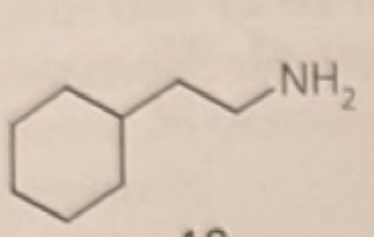


17

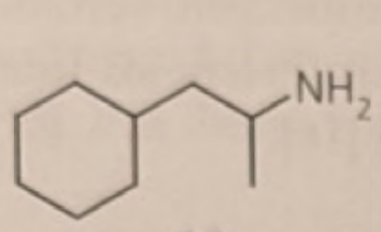
Das dem Alicyclus Cyclopentan in der homologen Reihe folgende Cyclohexan ist in den Derivaten **18**-**26** enthalten. Verbindung **18** ist das hydrierte Analog von Phenethylamin und wurde von *Blicke* und *Johnson* synthetisch beschrieben [8]. Das hydrierte Amphetaminanalogon **19** (Norpropylhexedrin; das Präfix „Nor" rührt von der deutschen Abkürzung *N*-ohne-Rest her [5]) wurde als kompetitiver Inhibitor der Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase (PNMT) untersucht und war mit einem K_i= 109μM signifikant aktiver als Amphetamin (K_i= 740μM) [9]. Die Synthese wurde beispielsweise von *Zienty* beschrieben [10].

Verbindung **20** wurde zusammen mit dem Dimethylderivat **21** im Jahre 1948 als blutdrucksteigernder Wirkstoff geprüft [5]. Die beiden Substanzen erwiesen sich diesbezüglich als weit weniger effizient als die Cyclopentan-Verbindung **13**. Das Derivat **20** fand durch seine pharmakologischen Eigenschaften trotzdem den Weg in den pharmazeutischen Markt (*Smith Kline and French*, Abb. 3) und wird noch heute unter dem Namen Propylhexedrin gehandelt. Es ist das hydrierte Analog zu Methamphetamin (**21**) und ersetzte ab 1949 zunehmend Amphetamin als Hilfsmittel zum Abschwellen der Nasenschleimhäute [11]. Es wird heute noch als Benzedrex® in einem Inhalierstift zur Behandlung allergischer Rihinitis oder Erkältung verwendet. Seine Anwendung ist jedoch mit Risiken verbunden [11], und so wurden beispielsweise Störung der Lungendurchblutung und pulmonale Hypertonie [12] erwähnt. Dies sind ähnliche Nebenwirkungen, wie man sie bei Anorektika findet (siehe Exkurs Anorektika). Bei Missbrauch wurde es mit Psychosen und plötzlichem Tod in Zusammenhang ge-

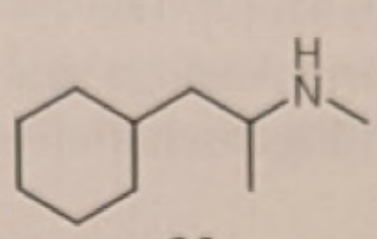
bracht [11, 13]. Propylhexedrin (**20**) wurde vielerorts auf die Liste der Dopingmittel gesetzt, da es öfters als solches missbraucht wurde. Der Missbrauch als Rauschmittel erfolgt nicht wie in der Applikation wie zur medikamentösen Behandlung nasal, sondern oral oder intravenös [14]. Zwar gilt Propylhexedrin (**20**) als ZNS-Stimulant, jedoch wird das Missbrauchspotential im Vergleich zu Amphetamin als gering eingestuft.



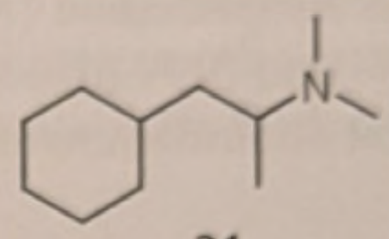
18



19

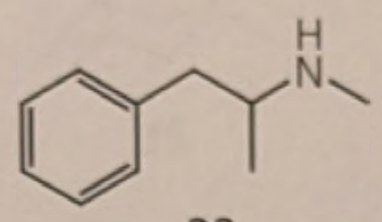


20



21

Propylhexedrin



22

Methamphetamin

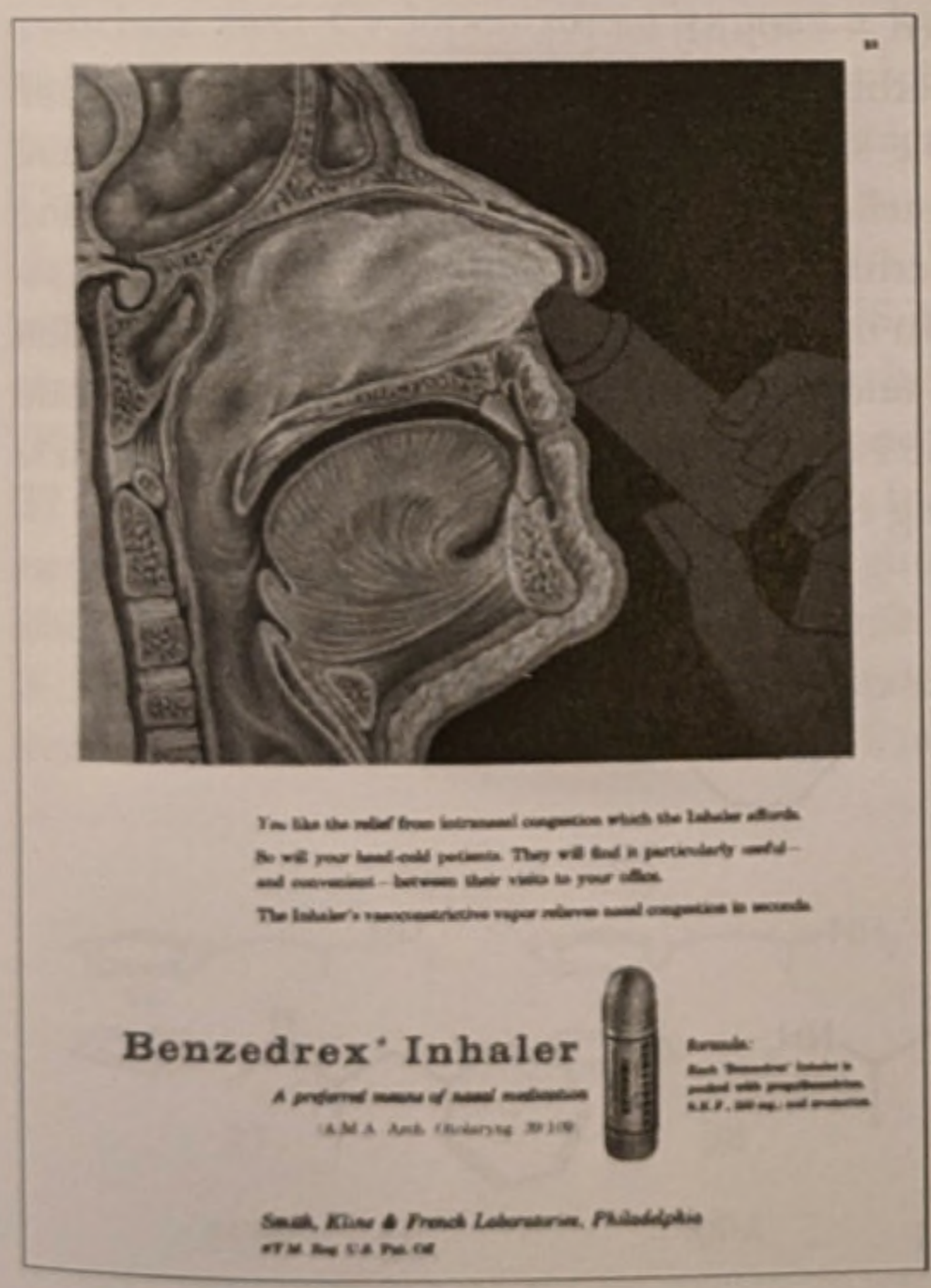
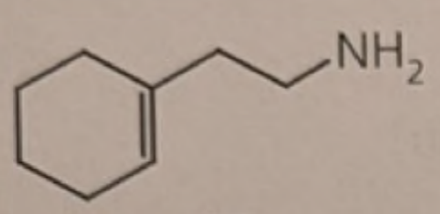


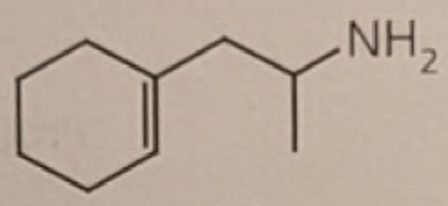
Abb. 3. Der Benzedrex® Inhaler enthält Propylhexedrin (**20**) und löste in den 1950er Jahren zunehmend den amphetaminhaltigen Benzedrin®-Inhaler ab (Werbung aus dem Jahr 1956).

Die Cyclohexen-Verbindungen **23-25** enthalten anstelle des Aromaten vom Phenethylamin-Gerüst einen Alicyclus mit einer Doppelbindung. Diese zwingt die Ringe doch immerhin in eine etwas planarere Konformation, als die der zuvor beschriebenen Cyclohexan-Derivaten. Von CyHEA (**23**) wurde die Interaktion mit Dopamin-β-monooxygenase untersucht [15]. Das Isopropylanalog **24** beschrieben *Burger*, *Standridge* und *Stjernström* in ihren Untersuchungen zu alicyclischen Alkylaminen spärlich [4]. Verbindung **25** wurde als kompetitiver Inhibitor der PNMT untersucht und war mit einem K_i= 110μM signifikant aktiver als Amphetamin (K_i= 740μM) [9]. Die 1,4-Dihydrobenzen-Verbindungen **26-27** und einige *N*- und *N*,*N*-(di)substituierte Analoga sind in einem Patent als Intermediate für Substanzen mit antiinflammatorischen Eigenschaften erwähnt [16].

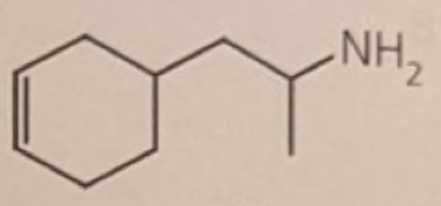


23

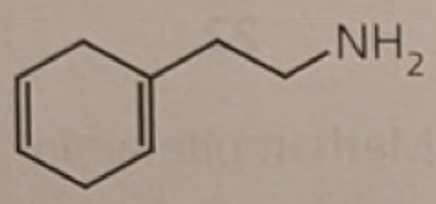
CyHEA



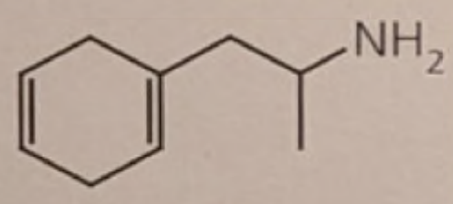
24



25



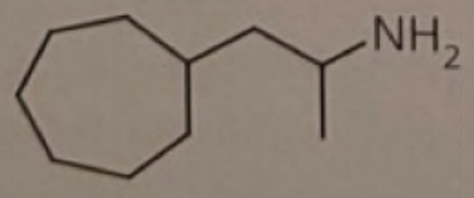
26



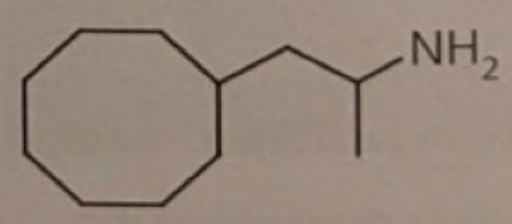
27

Führt man die homologe Reihe weiter, so fallen die Cycloheptyl- und Cyclooctylalkylamine an. Die Verbindungen **28** [8, 10] und **29** [8] wurden synthetisch beschrieben. *Rafferty* et al. zeigten in ihren Versuchen, dass **29** als kompetitiver Inhibitor der PNMT mit einem K_i= 86μM signifikant aktiver als Amphetamin (K_i= 740μM) ist [9].

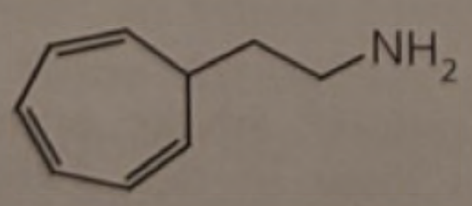
Die pseudoaromatischen Cycloheptatrienverbindungen (Tropilidene) **30-32** wurden auf ihre analeptische Wirkung hin getestet [17]. Sie sind direkte Analoge von Phenethylamin, Amphetamin und Methamphetamin, worin anstelle des Phenylrings ein Cycloheptatrienring steht. Im Rüttelkäfig erzeugten **31** und **32** immerhin eine halb so starke Stimulation der Ratten wie Amphetamin bei vergleichbarer Dosis. In mit Phenobarbital vorbehandelten Hunden zeigte **30** (1.0-8.0mg/kg) eine kurz anhaltende und **31** (0.5-1.0mg/kg) eine länger dauernde Blutdruckerhöhung. In Ratten vermochte **31** die Nahrungsaufnahme bei 8.2mg/kg um 50% zu verringern und bewirkte bei dieser Dosierung eine Stimulierung des ZNS.



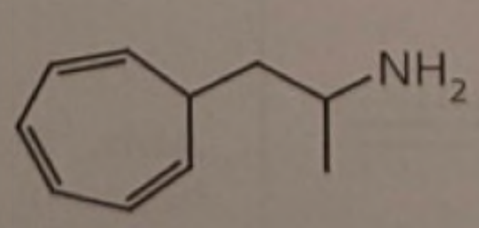
28



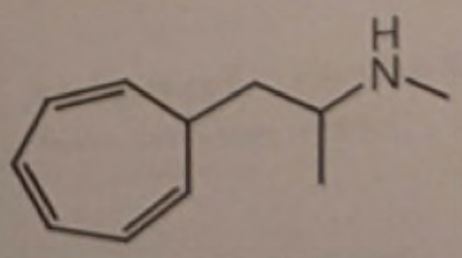
29



30

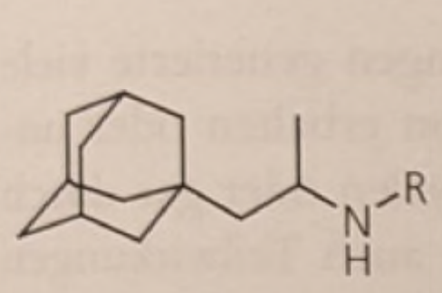


31

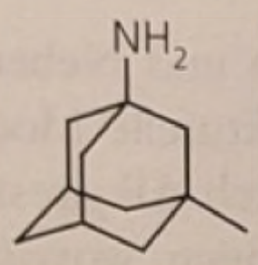


32

Mit der etwas exotischen Idee, Adamantyl-Analoga von Amphetamin und Methamphetamin zu untersuchen, kreierten *Runti*, *De Nardo* und *Fabrissin* Verbindungen des Typs **33** [18]. Sie gingen der Frage nach, welchen Einfluss die im Vergleich zu Amphetamin erhöhte Lipophilie auf die pharmakologischen Eigenschaften hat. In Versuchstieren wurde jedoch keine nennenswerte Wirkung von **33** auf die motorische Aktivität festgestellt [18]. In einer weiteren Arbeit wird **33** aufgrund von *In-vivo*-Experimenten eine Antiparkinson'sche Wirkung zugesprochen [19]. Interessant ist die strukturelle Verwandtschaft zum Anti-Parkinsonmittel Amantadin (**34**) sowie zum Antidementivum und NMDA-Antagonisten Memantin (**35**). In zuvor erwähnter Arbeit ist auch das racemische *exo*-Trimethylennorbornan-Derivat **36** beschrieben [18]. Für dieses wurde ebenfalls keine amphetaminähnliche Wirkung festgestellt.

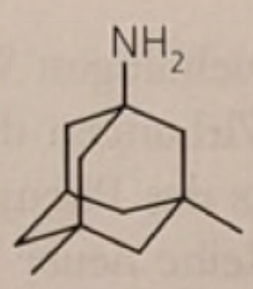


33



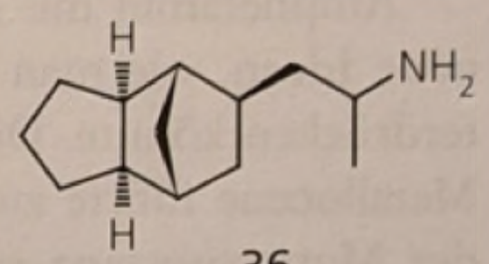
34

Amantadin



35

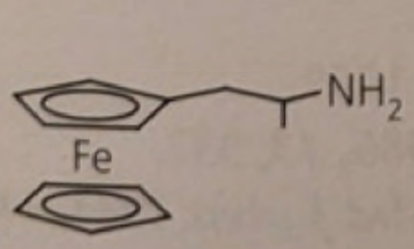
Memantin



36

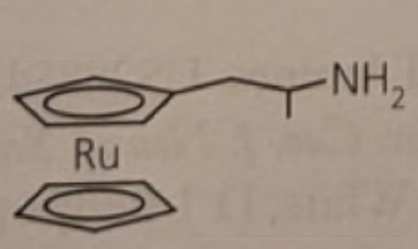
5.3. Metallocene

Eine andere Art, den Aromaten in Arylalkylaminen zu ersetzen, bieten die Metallocene. Metallocene werden auch als „Sandwich-Verbindungen" bezeichnet, da sie das Metall zwischen zwei Cyclopentadienyleinheiten komplexiert haben. Dadurch sind die Metallocene im Gegensatz zu den vorher besprochenen Verbindungen mit ersetztem Aryl-Teil, tatsächlich aromatisch und stellen ein weniger populäres Bioisoster zu Phenyl-Ringen dar. Diese Möglichkeit veranlasste 1961 *Loev* und *Flores*, das eisenhaltige Ferrocenderivat FIPA (Ferrocenylisopropylamin, **37**) herzustellen [20]. In ihrer Kurzbeschreibung erwähnten sie eine sehr schwache anorektische und ZNS-stimulierende Wirkung. Einige Jahre später untersuchten *Hanzlik*, *Kishore* und *Tessel* eingehend die biologische Aktivität dieser Verbindung (Pharmakologie, Kinetik, Metabolismus und Ausscheidung) [21]. Die Idee der Verbindung **37** lag einerseits darin, sie als potenziellen Inhibitor der *N*-Dealkylierung einsetzen zu können, andererseits sollte dieser π-Komplex gute Möglichkeiten bieten, mechanistische Studien über die aromatische Hydroxylierung durch CYP-450 Enzyme zu tätigen. Im Bereich von 3–30mg/kg zeigte die Maus (i.p.) keine Änderung der motorischen Aktivität. An Ratten i.p. verabreichtes FIPA (**37**) wurde zu 32–43% unverändert ausgeschieden [21].



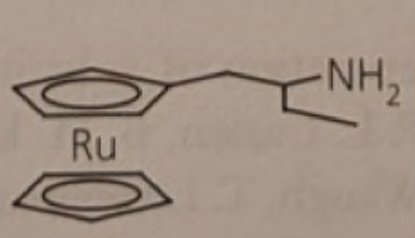
37

FIPA

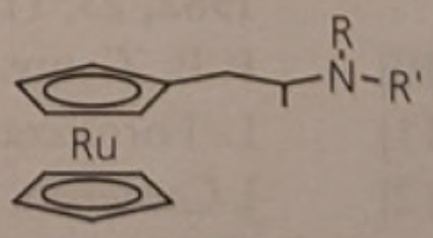


38

RIPA



39



40

Ruthenocen fand ebenfalls den Einsatz als Arylalkylaminanalogon. Mit radiomarkiertem [^{103}Ru]-Ruthenocenylisopropylamin (RIPA, **38**) und den Analoga **39**-**40** wurden die Gehirndurchblutung und die Organverteilung in Mäusen und Ratten gemessen [22]. Nach der i.v. Injektion zeigten diese Derivate einen schnellen Einstrom in das Gehirn und in die Lunge.

Die Arbeitsgruppe von *Gmeiner* konnte anhand unterschiedlicher Metallocene zeigen, dass sie sich als Bioisoster an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren eignen [23].

Zusammenfassung

Amphetamin mit seinen vielfältigen Wirkungen und Nebenwirkungen generierte viele neue Ideen, wie man seine Wirkungen durch strukturelle Modifikation erhalten oder unterdrücken könnte. Der Ersatz des Phenylrings durch Alkylreste, Alicyclen oder gar durch Metallocene führte zu einer Reihe neuer Verbindungen, wovon einige auch Teilwirkungen der Muttersubstanz aufweisen. Dabei fokussierte man die Untersuchungen hauptsächlich auf den Blutdruck, die Bewegungsaktivität und den Einfluss auf die Nasenschleimhäute. Hervorzuheben ist das Propylhexedrin (**20**), das es als eine der wenigen Substanzen geschaft hat, Amphetamin auf dem pharmazeutischen Markt zu ergänzen: Es ersetzte ab 1949 in Form eines Inhalierstabs zunehmend Amphetamin und dient bis heute zur Abschwellung der Nasenschleimhäute.

Literatur

[1] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910,** *41*, 19.
[2] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[3] J. Wagner, G. Hofrichter, H. Werner, R. H. Zschocke. Hypolipemically acting adenosine derivatives. DE2406587, 1975.
[4] A. Burger, R. T. Standridge, N. E. Stjernström. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961,** *4*, 518.
[5] E. E. Swanson, K. K. Chen. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1948,** *93*, 423.
[6] I. L. Corp. Non-pungent compositions comprising 1-cyclopentyl-2-aminopropane. GB908332, 1962.
[7] R. Trave, G. Bianchetti. *Atti Accad. Nazl. Lincei Rend., Classe Sci. Fis., Mat. e Nat.* **1960,** *28*, 814.
[8] F. F. Blicke, W. K. Johnson. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Edn.* **1956,** *45*, 443.
[9] M. F. Rafferty, D. S. Wilson, J. A. Monn, P. Krass, R. T. Borchardt. *J. Med. Chem.* **1982,** *25*, 1198.
[10] F. B. Zienty. Preparation of substituted Amines. US2885439, 1959.
[11] L. Fornazzari, P. L. Carlen, B. M. Kapur. *Can. J. Neurol. Sci.* **1986,** *13*, 337.
[12] J. Cameron, L. Waugh, T. Loadsman, P. White, D. J. Radford. *Med. J. Aust.* **1984,** *140*, 595.
[13] R. J. Anderson, H. R. Garza, J. C. Garriott, V. Dimaio. *Am. J. Med.* **1979,** *67*, 15.
[14] D. R. Wesson. *Drug Alcohol Depend.* **1986,** *17*, 273.

[15] S. R. Sirimanne, W. S. May. *Biochem. J.* **1995,** *306*, 77.
[16] J. E. Sundeen, F. P. Hauck. 4,5-Disubstituted-1-Aminoalkyl Cyclohexenes. US4131744, 1978.
[17] K. Conrow, D. N. Naik. *J. Med. Chem.* **1963,** *6*, 69.
[18] C. Runti, M. De Nardo, S. Fabrissin. *Farmaco Sci.* **1975,** *30*, 260.
[19] M. Longobardi, F. Bondavalli, P. Schenone, A. Bargagna, M. R. Ottavo, E. Ruggiero, M. Scognamiglio, E. Marmo. *Farmaco Sci.* **1982,** *37*, 48.
[20] B. Loev, M. Flores. *J. Org. Chem.* **1961,** *26*, 3595.
[21] R. P. Hanzlik, V. Kishore, R. E. Tessel. *Xenobiotica* **1978,** *8*, 753.
[22] M. Wenzel, D. Preiss. *Fortschr. Röntgenstr.* **1986,** *144*, 227.
[23] K. Schlotter, F. Boeckler, H. Hubner, P. Gmeiner. *J. Med. Chem.* **2005,** *48*, 3696.

6. Monosubstituierte Phenylalkylamine

Die monosubstituierten Phenylalkylamine können durch insgesamt drei verschiedene Positionsisomere klassifiziert werden. Die folgende Übersicht (Abb.1) zeigt die Grundstrukturen ausgehend vom 2-Phenethylamin. Durch die Anzahl der untersuchten Verbindungen kann man auf die Relevanz in der Forschung schließen.

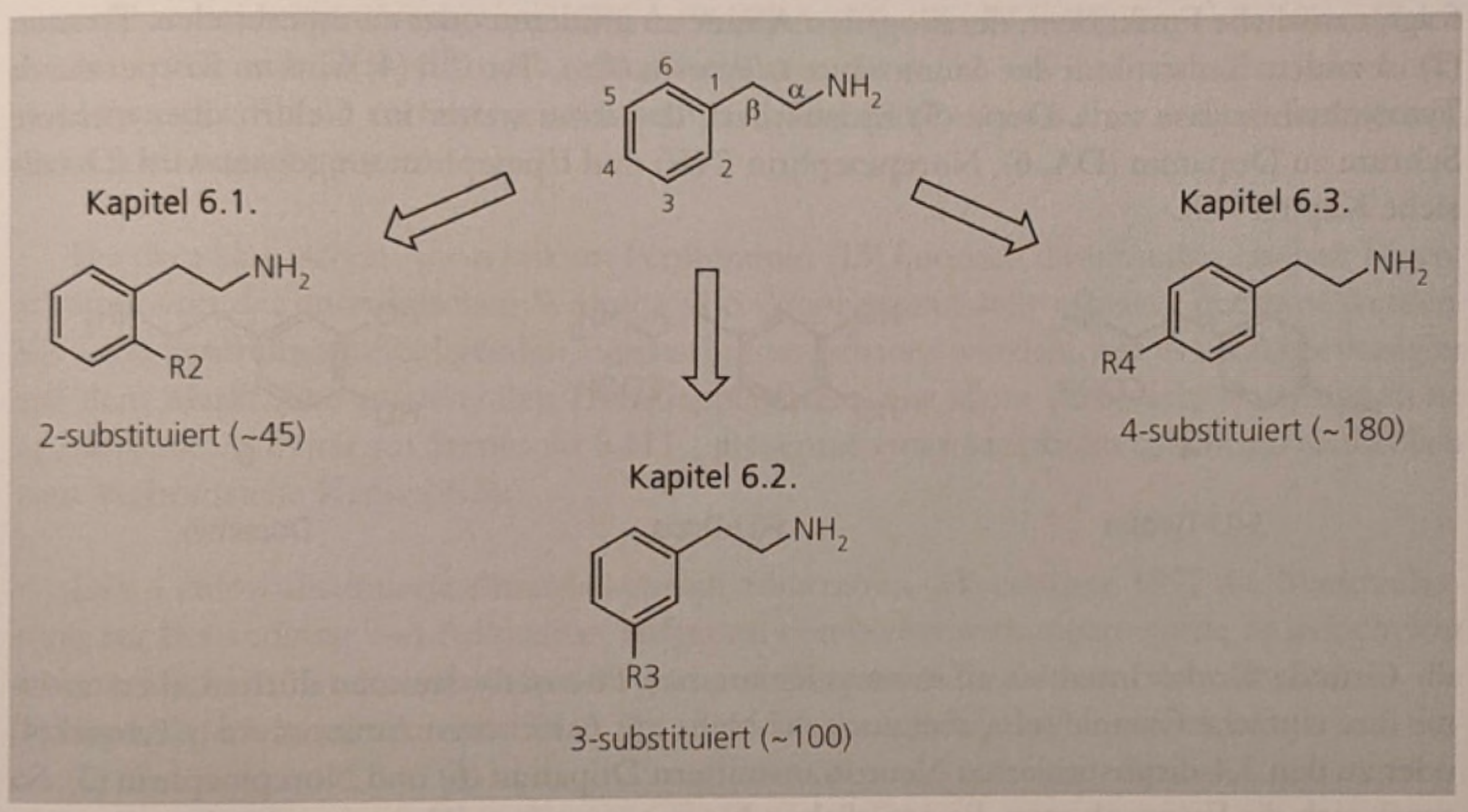
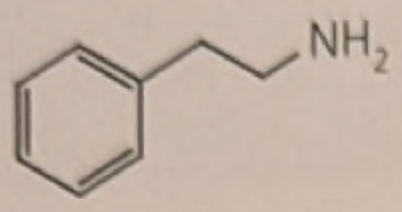


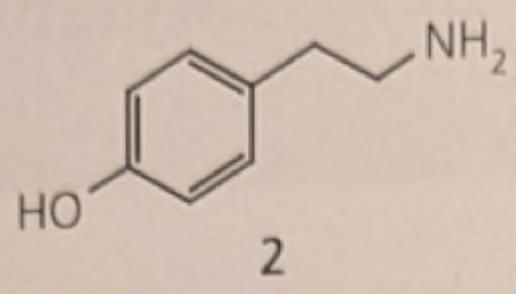
Abb. 1. Die drei Klassen der monosubstituierten Phenylalkylamine.

Die Geschichte der monostituierten Phenylalkylamine beginnt mit der Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert. Es waren die frühen Arbeiten beispielsweise von *Emerson*, *Barger*, *Dale* sowie *Walepole*, welche die Isolierung verschiedener blutdrucksteigernder Amine aus verfaultem Fleisch beschrieben (zusammengefasst in [1]). Bis ins Jahr 1910 erfolgten einige Arbeiten auf physiologischer wie dann auch auf chemischer Basis, und schließlich präsentierten die beiden Forscher *G. Barger* und *H. H. Dale* das bis dato erlangte Wissen [1]. Sie stellten als erste fest, dass 2-Phenethylamine sympathomimetische Wirkung haben. Durch das Vorhandensein einer Hydroxy-Gruppe in der 4-Position (= Tyramin; **2**) ist die Steigerung des Blutdruckes viel ausgeprägter als beim 2-Phenethylamin (**1**). Das Hinzufügen von noch zwei weiteren Hydroxy-Gruppen – eine in der 3-Position und eine alkoholische HO-Gruppe in der Seitenkette – führt zu Norepinephrin (NE, **3**), das am stärksten den Blutdruck steigert.



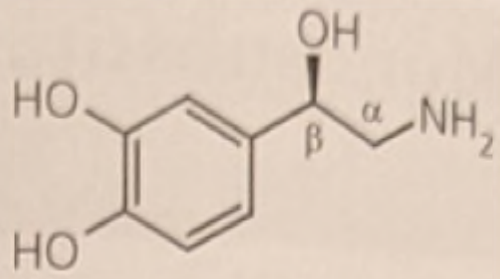
1

2-Phenethylamin



2

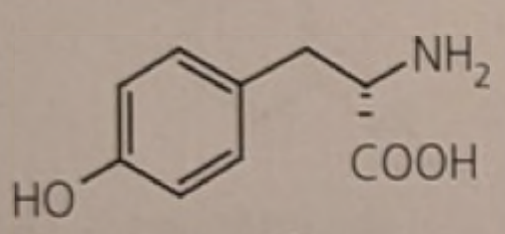
4-Hydroxyphenethylamin
(Tyramin)



3

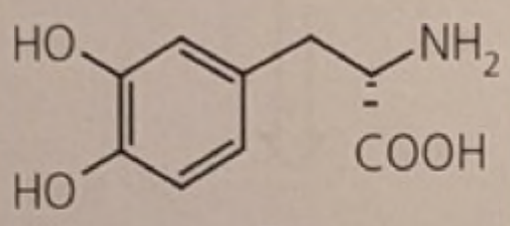
R-Norepinephrin
(*R*-Noradrenalin)

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde Tyramin (**2**) von der Firma *Burroughs Wellcome* als blutdrucksteigerndes Mittel vermarktet und war somit das erste Epinephrin-Analogon, das in der Medizin eingeführt wurde (zusammengefasst in [2]). Da es aber nicht effizient genug war, wurden diese ersten Struktur-Wirkungs-Beziehungen bis heute mit dem Ziel weiterverfolgt, natürliche Funktionen der biogenen Amine zu imitieren oder zu unterbinden. Tyramin (**2**) ist zudem Teilstruktur der Aminosäure L-Tyrosin (**4**). L-Tyrosin (**4**) wird im Körper durch Tyrosinhydroxylase zu L-Dopa (**5**) hydroxyliert, das dann weiter im Gehirn über mehrere Schritte zu Dopamin (DA, **6**), Norepinephrin (NE) und Epinephrin umgebaut wird (Details siehe Kapitel 7.5).



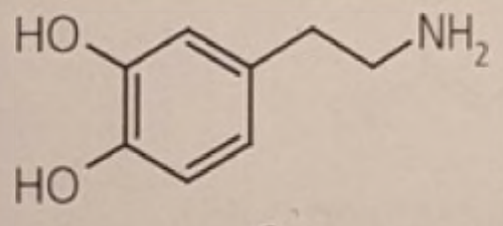
4

S-(L)-Tyrosin



5

S-(L)-Dopa



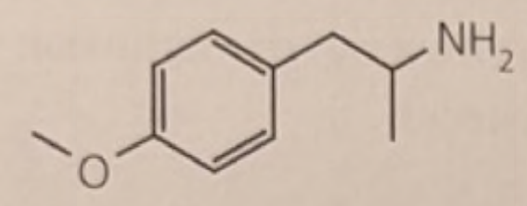
6

Dopamin

Gründe für das Interesse an monosubstituierten Phenylalkylaminen dürften in erster Linie ihre einfache Chemie sein, aber auch die Nähe zur natürlichen Aminosäure L-Tyrosin (**4**) oder zu den 3,4-disubstituierten Neurotransmittern Dopamin (**6**) und Norepinephrin (**3**). So ergab sich die Frage, ob man die natürlichen Neurotransmitter/Hormone durch strukturelle Vereinfachung mimetisieren kann.

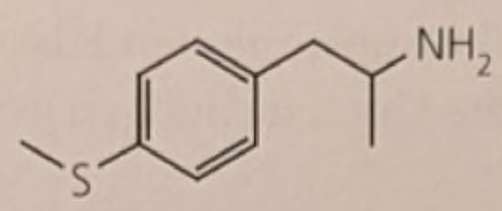
Die 2-substituierten Phenylalkylamine zeigen allgemein wenig Aktivität im ZNS (Kapitel 6.1). Erwähnenswert sind jedoch die zahlreichen 2-substituierten Aryloxyphenylalkylamine, die sich als effektive Betablocker erwiesen haben. Auch die 3-substituierten Substanzen zeigen bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Fenfluramin, **13**; Kapitel 6.2.2) wenig nennenswerte Interaktionen mit dem ZNS. Pharmakologisch betrachtet dürften die 4-substituierten Phenylalkylamine die interessantesten sein (Kapitel 6.3). Es ist jedoch aufgrund wenig vorhandener oder unvollständiger Datensätze schwierig, jeweils einen Trend der Wirkungsstärken anzugeben. Die Wirkungsstärke nimmt beim Verschieben des Substituenten aus der 2-, über die 3- hin zur 4-Position innerhalb der Amphetamine zu (mit MeO: Substitution in Amphetamin-trainierten Ratten; mit MeS: Hemmung der Nahrungsaufnahme) oder die 3-substituierten Amphetamine sind wirkungsstärker als die 4-substituierten Analoga (mit CF_3: Hemmung der Nahrungsaufnahme).

Besonders hervorzuheben ist die serotonerge Aktivität 4-substituierter Amphetamine: 4-Methoxyamphetamin (4-MA; **7**) oder 4-Methylthioamphetamin (4-MTA; **8**) setzen potent Serotonin frei, und letzteres scheint nicht neurotoxisch zu sein.



7

4-MA



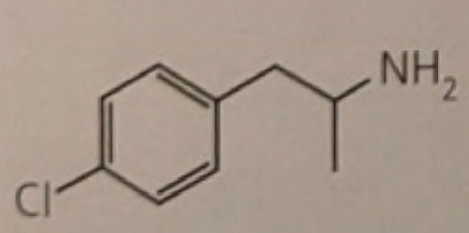
8

4-MTA

Wird jedoch ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom in die 4-Position angebracht, so erhält man die serotonergen Neurotoxine PCA (**9**), PBA (**10**) oder PIA (**11**). Im Falle eines Fluor-Atoms erhält man PFA (**12**), das seine Wirkung nicht mehr auf serotonerger, jedoch auf dopaminerger Ebene entfaltet: es wirkt ähnlich wie Amphetamin eher zentralstimulierend, wenn auch weniger potent.

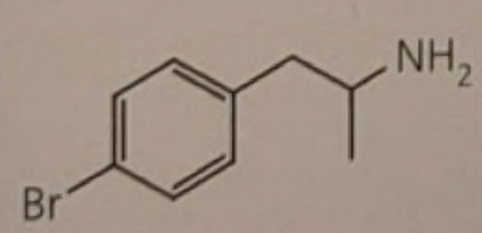
Bei dem klassischen Anorektikum Fenfluramin (**13**) konnten die stimulatorischen Eigenschaften von der anorektischen Wirkung von Amphetamin sehr effizient getrennt werden. Bis seine gesundheitsschädigenden Eigenschaften bekannt wurden, war es als Appetitzügler auf dem Markt. Die auftretenden Herzklappenfehler, vor allem verursacht durch die hohe agonistische Aktivität am Serotonin 5-HT_{2B}-Rezeptor eines Metaboliten, führten schließlich zum Verbot (siehe Kapitel 6.3).

Das 4-chlorsubstituierte Phenylalkylamin Sibutramin (**14**) erlangte 1997 die Marktzulassung zur Behandlung von Adipositas, aufgrund von Nebenwirkungen wurde es jedoch von einigen Märkten bereits wieder zurückgezogen (Kapitel 6.2). Zu bemerken ist, dass es die Teilstruktur des neurotoxischen PCA (**9**) trägt, diesbezüglich jedoch untoxisch ist.



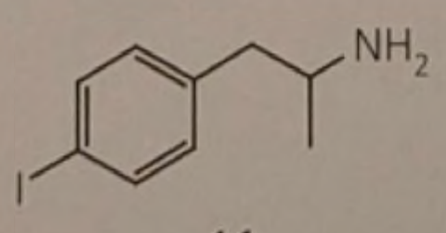
9

PCA



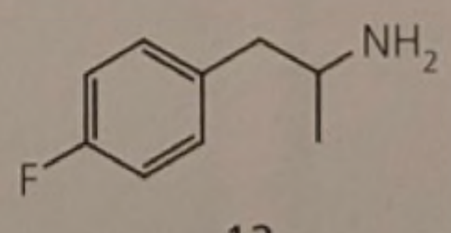
10

PBA



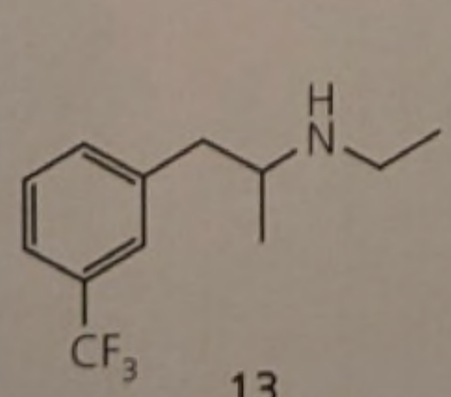
11

PIA



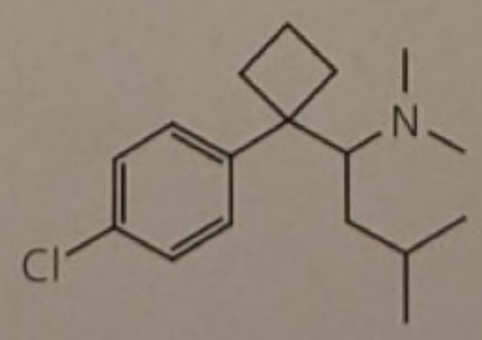
12

PFA



13

Fenfluramin



14

Sibutramin

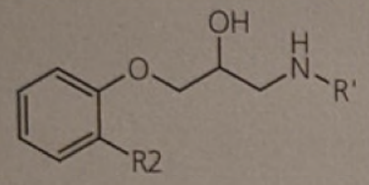
Die Abb. 2 zeigt schließlich einige Tendenzen, welche durch strukturelle Variation innerhalb der monosubstituierten Phenylalkylamine entstehen. Generell tragen die wirkungsstärksten Verbindungen eine Seitenkette mit einer 3C-Einheit (Phenylisopropylamine oder Amphetamine), gefolgt von den 2C-Derivaten (Phenethylamine). Ein Quervergleich zwischen den 2-, 3- und 4-substituierten Klassen ist schwierig, da nicht von allen Strukturtypen identische biologische Untersuchungen getätigt wurden.

Literatur

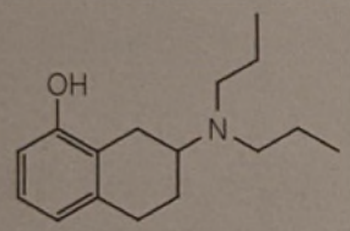
[1] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910,** *41*, 19.
[2] W. Sneader. *Drug News Perspect.* **2001,** *14*, 539.

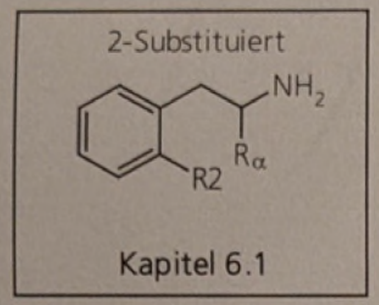
Allgemein zeigt diese Klasse tiefe ZNS-Aktivitäten im Vergleich zu den anderen beiden Klassen.

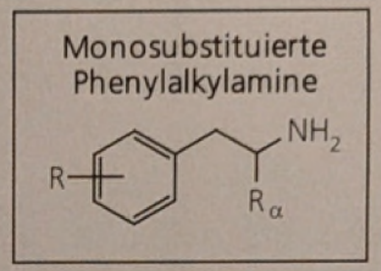
Den Phenoxyalkylaminen gebührt spezielle Aufmerksamkeit, sie weisen starke β-adrenerge Eigenschaften auf.

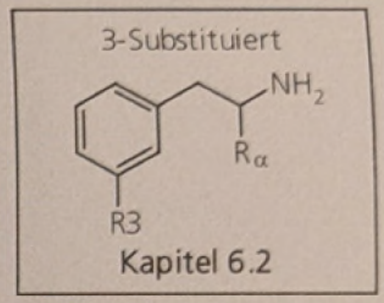


8-OH-DPAT verdient Beachtung: Es ist ein potenter 5-HT_{1A}-Rezeptor Agonist und wird radioaktiv markiert als Radioligand in kompetitiven Bindungsstudien verwendet.

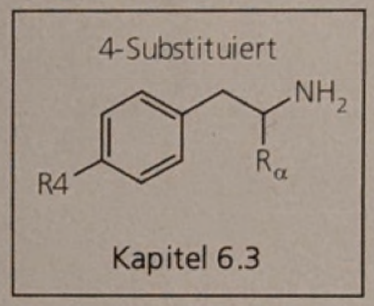








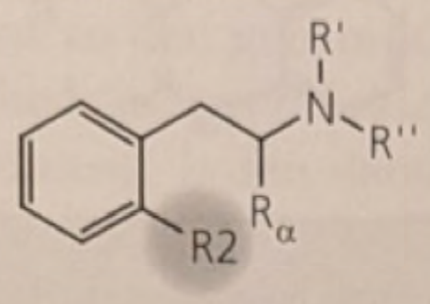
Die meisten der 3-substituierten Derivate mit Amphetamin-Teilstruktur zeigen im Tier eine lokomotorische Stimulation, jedoch fällt diese nur schwach aus. Eine Ausnahme kann mit einer 3-CF_3-Gruppe beobachtet werden: Dadurch wird die motorische Aktivität gesenkt, und die Substanz zeigt hohe Affinitäten zu den 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren.



Viele 4-substituierte Phenylalkylamine interagieren mit der serotonergen Neurotransmission: Die Halogene Cl, Br und I in der 4-Position führen zu serotonergen Neurotoxinen. Im Gegensatz dazu führt ein 4-F zur Freisetzung von Dopamin. Ein 4-MeS-Substituent bewirkt eine starke Freisetzung von 5-HT, dies ohne offensichtliche neurotoxische Effekte.

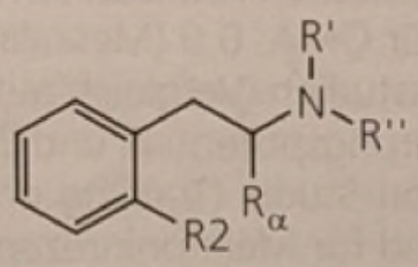
Abb. 2. Qualitative Struktur-Aktivitätsbeziehungen der monosubstituierten Phenylalkylamine.

6.1. 2-Substituierte Phenylalkylamine



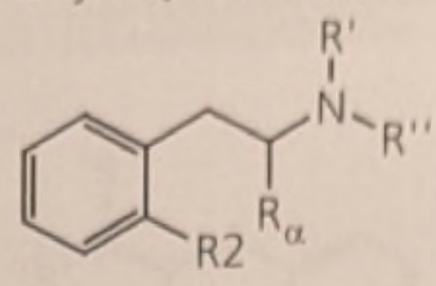
Phenylalkylamin-Strukturen mit einem Substituenten in der 2-Position des Aromaten bezeichnet man auch als *ortho*-substituiert. Das Wort Ortho stammt aus dem griechischen *orthós* (dt. aufrecht, gerade). Solche Verbindungen wurden teils eingängig untersucht, dennoch finden sich in der Literatur nicht sehr viele Verbindungen. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht, welche Strukturen in welchem Zusammenhang untersucht wurden. Es sei vermerkt, dass nur auszugsweise Literaturstellen angegeben wurden.

Tabelle 1. Ausgewählte 2-substituierte Phenylalkylamine



Substanz-Nr.	Synonyme	R_α	R2	R'	R''	Untersuchungen
1	o-Tyramin	H	OH	H	H	A [1]; B [2]; C [3]; D [4]
2		H	OH	div. alkyl	div. alkyl	B [5]
3		H	OH	Pr	Pr	C [6]
4		H	OMe	H	H	A [1]; C [3, 7, 8]; E [9]; F [10, 11]; G [12]
5	OMA, 2-MA	Me	OMe	H	H	C [6, 8, 13, 14]; F [11]; G [12]; H [15]; J [16]; K [17]; L [18]; M [13]; N [19]
6		Et	OMe	H	H	G [12]
7	2-MMA	Me	OMe	H	Me	A [20]; K [17]
8		Me	OMe	H	Et	A [20]; K [17]
9		H	OMe	H	Ac	O [21]
10		H	OMe	div. alkyl	div. alkyl	B [5]
11	2-MTA	Me	SMe	H	H	P [22]
12		Me	SBn	H	H	P [22]
13		H	Me	H	H	F [11]
14	oTAP	Me	Me	H	H	J [23]; P [24]
15		Me	Me	H	NH_2	E [25]
16		Me	CF_3	H	H	P [22]

Tabelle 1. Ausgewählte 2-substituierte Phenylalkylamine (Fortsetzung)



Substanz-Nr.	Synonyme	R_α	R2	R'	R''	Untersuchungen
17	OFA, 2-FA	Me	F	H	H	G [26]
18		H	Cl	H	Ac	O [21]
19	OCA, 2-CA	Me	Cl	H	H	A [27]
20		Me	Cl	Me	H	A [28]; Q [29]
21		Me	Br	Me	H	A [28]; Q [29]
22		Me	I	Me	H	A [28]
23		Me	NH_2	Me	H	A [28]
24		Me	NO_2	Me	H	A [28]; Q [29]
25		H	Me_3Si	H	H	A, R [30]

A: Synthese; B: Effekte auf Blutdruck; C: Serotonin-Rezeptor-Affinitäten; D: [^{3}H]NE-Aufnahmehemmung und [^{3}H]NE-Freisetzung am Mäuseherz; E: Getestet auf die Inhibition der MAO; F: Konformationsanalyse mittels NMR; G: Analytik; H: Korrelation zwischen Aktivität (im Mensch) und elektronischem Zustand halluzinogener Amphetamine. Vorhersage für OMA: 0.9 (Mescalin = 1); J: Drug-Discrimination-Studie (Training drug: Amphetamin); K: Lokomotionsstudien (Vergleich mit Amphetamin, i.p. Mäuse); L: SAR-Studie: Zusammenhang zwischen Valenz-Ionisierungspotential und 5-HT Rezeptoraffinität (UV-Photoelektronenspektroskopie); M: Drug-Discrimination-Studie (Training drug: DOM); N: Drug-Discrimination-Studie (Training drug: 5-MeO-DMT); O: Als Ligand für Melatoninrezeptoren untersucht; P: Als Anorektikum untersucht. Keine der beschriebenen Verbindungen hat das Potenzial, wie das im Experiment als Vergleichssubstanz verwendete Amphetamin den Appetit zu unterdrücken; Q: *In vivo* Charakterisierung (Ratten, Katzen. Blutdruck, LD50, Motilität, Verhaltenstest, Beeinflussung des Metabolismus); R: Beeinflussung des Blutdrucks und Atmungsfrequenz in Katzen.

6.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen

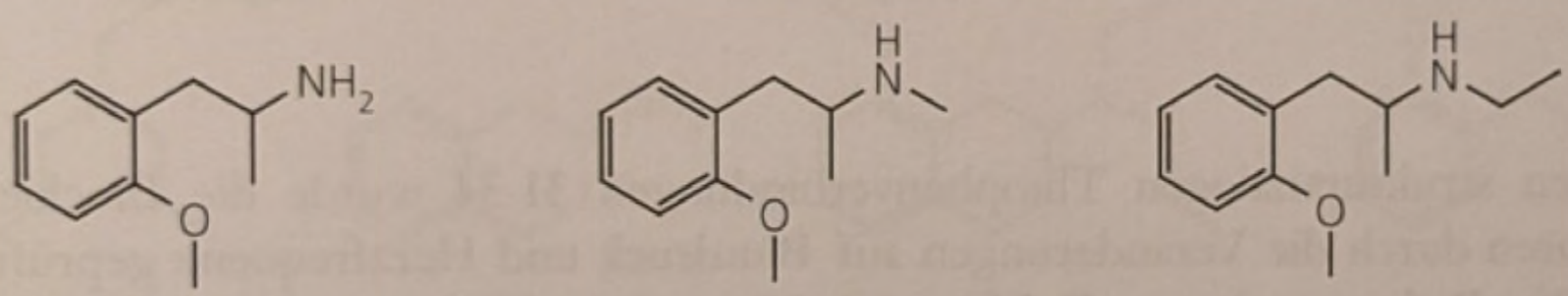
Die Verbindung 2-Methoxyamphetamin (OMA und 2-MA genannt; **5**) lässt beim Betrachten ihrer chemischen Struktur die Frage aufkommen, ob sie sich als psychoaktiv erweist. Einerseits trägt es die Struktur des stimulierenden Amphetamins, andererseits weist es durch die Methoxygruppe partiell die Struktur von bekannten psychoaktiven Substanzen wie die 2,5-Dimethoxy-4-substituierten Phenylalkylaminen (siehe Kapitel 8.5) auf. Weiter ist es ein Positionsisomer des 3-Methoxyamphetamins (Kapitel 6.2) sowie des psychoaktiven 4-Methoxyamphetamins (Kapitel 6.3).

Die im Jahre 1962 von *van der Schoot* et al. getätigte Lokomotionsstudie mit Mäusen zeigte zunächst, dass 2-MA (**5**) im Vergleich zu Amphetamin (i.p.) die Bewegungsaktivität nicht zu steigern vermochte [17]. Mit einer Drug-Diskrimination-Studie (Ratten) zeigten *Glennon*, *Young* und *Hauck* später, dass 2-MA (**5**, ED_{50}= 7.8mg/kg) für *rac.* Amphetamin (ED_{50}= 0.62mg/kg) substituiert [16], und diesbezüglich war 2-MA (**5**) knapp $^1/_{10}$ so potent wie rac. Amphetamin. Für das Psychedelikum 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin (DOM, racemisch; **26**) erfolgte keine Substitution (Versuchstiere: Ratten) [13].

Zu den Serotoninrezeptor-Subtypen 5-HT_{2A} sowie 5-HT_{2C} zeigte 2-MA (**5**, K_i> 10μM) keine nennenswerten Affinitäten [31]. Die geringen Rezeptoraffinitäten widerspiegeln die Resultate aus der Diskriminationsstudie mit DOM (**26**): Psychedelika des Phenylalkylamin-Typs zeigen generell hohe Affinitäten an den genannten Serotonin-Rezeptoren, und deren Aktivierung geht allgemein mit psychedelischen Effekten einher (siehe Kapitel 8.5.1).

Diese *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente lassen darauf schließen, dass 2-MA (**5**) zumindest hinsichtlich psychedelischer oder stimulierender Effekte im Menschen wenig wirksam ist. Offenbar sind bis jetzt keine Erfahrungsberichte zur Wirkung im Menschen bekannt [32] und es ist anzunehmen, dass diese Verbindung im Menschen in Bezug auf psychotrope Effekte bis in den Bereich von 100mg praktisch wirkungslos ist.

Die Verbindung 2-Methoxymethamphetamin (2-MMA, **7**) trägt den Namen Methoxyphenamin oder auch Orthoxin. Sie wurde aufgrund seiner adrenergen und bronchodilatorischen (v.a. β_2-Selektivität) Eigenschaften [33] zur Behandlung von akuten Asthma-Anfällen in Dosierungen bis 200mg angewendet, ohne dass dabei eine deutliche zentrale Stimulation festgestellt wurde [32]. Sie erscheint (trotzdem) in diversen Ländern auf der Dopingliste. In Lokomotionsstudien (i.p. Applikation) mit Mäusen vermochten weder 2-MMA (**7**) noch das *N*-ethylhomologe 2-MEA (**8**) die motorische Aktivität zu erhöhen [17].

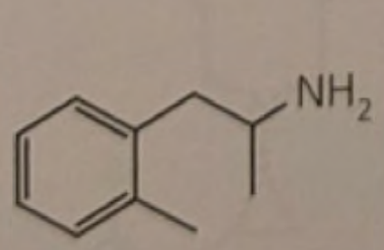


5 — OMA (2-MA)

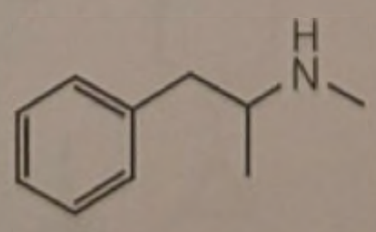
7 — 2-MMA

8 — 2-MEA

Die Verbindung *ortho*-Tolylaminopropan (oTAP, **14**) ist ein Positionsisomer von Methamphetamin (**27**), das die Methylgruppe nicht am Stickstoff, sondern am aromatischen Ring trägt. In einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten substituierte oTAP (**14**; ED_{50}= 4.1mg/kg) für (+)-Amphetamin (ED_{50}= 0.42mg/kg) [23], was einem Zehntel der Potenz von (+)-Amphetamin gleichkommt. Unter dem Namen Ortetamin wurde es als mögliches Anorektikum untersucht [24]. Die klinischen Untersuchungen wurden jedoch abgebrochen, da oTAP (**14**) bei einer Dosis von 2mg/kg milde zentralstimulierende Effekte bei Versuchspersonen erzeugte [34]. Es wurde vielerorts in die Dopingliste aufgenommen.



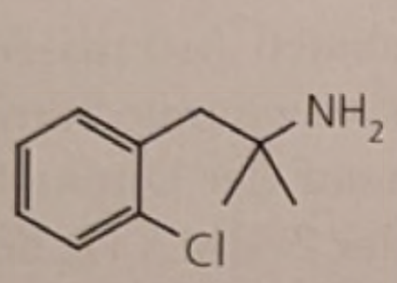
14 — oTAP (Ortetamin)



27 — MA (Methamphetamin)

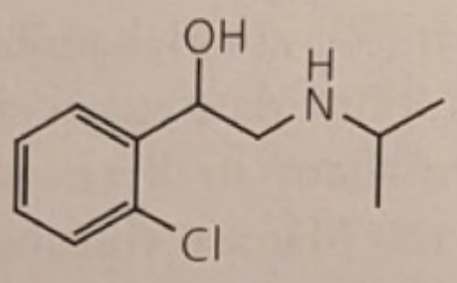
Die Substanz Clortermin (**28**; auch Voranil oder SU 10568 genannt) wurde zur Behandlung von Übergewicht untersucht [35]. Studien mit Rhesus-Affen zeigten, dass **28** nur 5% der Wirksamkeit von (+)-Amphetamin bezüglich der Hemmung der Nahrungsaufnahme erreicht [36]. Weiter konnte **28** die Selbstverabreichung in den Versuchstieren nicht aufrechterhalten [36]. In Diskriminationsstudien mit Rhesus-Affen vermochte Clortermin (**28**) nur partiell für Amphetamin zu substituieren [37].

Clorprenalin (**29**) zeigt bronchienerweiternde und β-sympathomimetische Eigenschaften [38, 39]. Mit einem sterisch anspruchsvollen Rest am Stickstoff und einer β-Hydroxygruppe trägt es strukturelle Elemente des zur Behandlung von Asthma eingesetzten Isoprenalins (**30**, Beta-Agonist). Die bronchodilatatorischen Eigenschaften sind zwar schwächer als die des Isoprenalins (**30**), jedoch halten sie rund 10-mal länger an. Trotzdem schaffte es Clorprenalin (**29**) nicht auf den pharmazeutischen Markt.



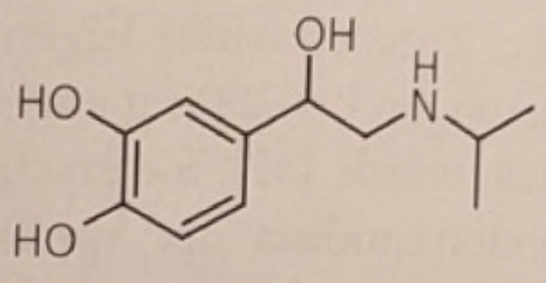
28

Clortermin



29

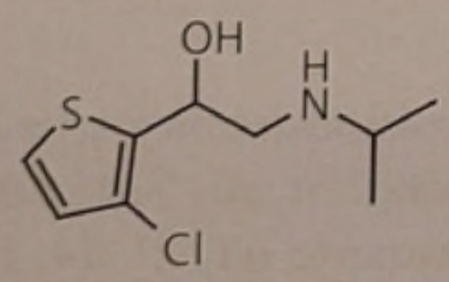
Clorprenalin



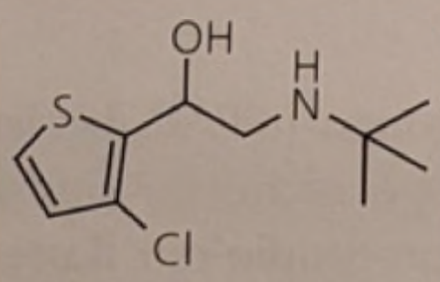
30

Isoprenalin

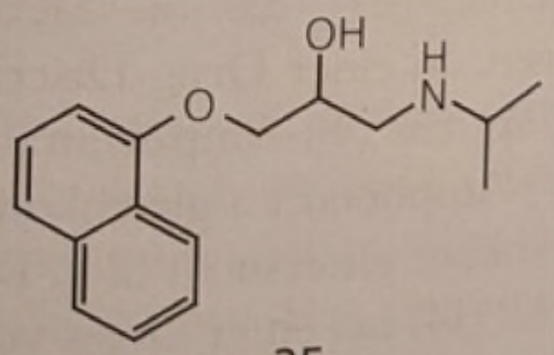
Bei den strukturanalogen Thiophenverbindungen **31**-**34** wurde die Blockierung der β-Rezeptoren durch die Veränderungen auf Blutdruck und Herzfrequenz geprüft [40]. Im Vergleich zur Referenzsubstanz Propranolol (**35**) erwiesen sich die untersuchten Verbindungen **31**-**34** als wenig interessant. Substanz **31** ist strukturell betrachtet ein Bioisoster zu Clorprenalin (**29**).



31

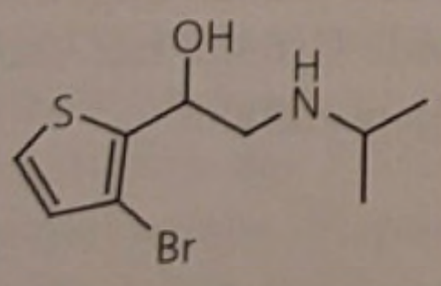


32

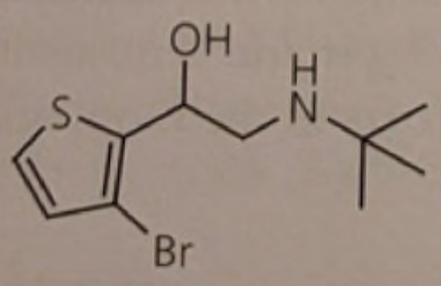


35

Propranolol



33

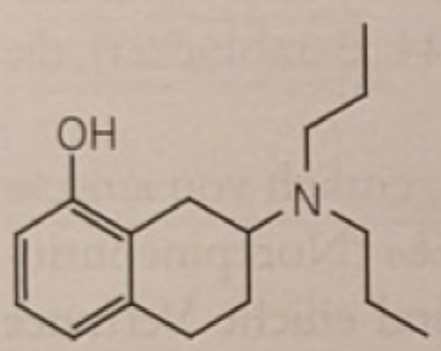


34

Die Substanz 8-OH-DPAT (**36**) kann als rigides Analog von 2-Hydroxyphenethylamin (**1**) betrachtet werden. Durch strukturelle Modifikationen an 2-Aminotetralin (**37**, siehe auch Kapitel 3.13) entdeckte man 1981, dass **36** eine ausgeprägte agonistische Wirkung an Sero-

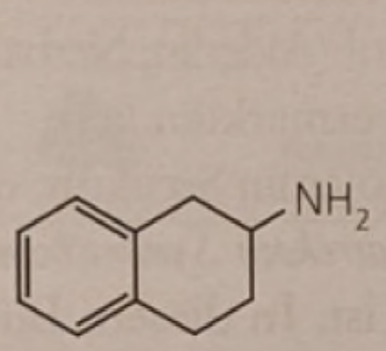
toninrezeptoren zeigt [41]. Zwei Jahre später konnte für 8-OH-DPAT (**36**) die Selektivität für den Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptorsubtyp gezeigt werden [42]. An geklonten h5-HT_{1A}-Rezeptoren beträgt die Bindungskonstante im Durchschnitt K_i= 3nM [43]. 8-OH-DPAT (**36**) zeigt nicht nur eine Selektivität zu den 5-HT_1-Rezeptoren, sondern auch eine 500-fache Subtyp-Selektivität für den 5-HT_{1A}- gegenüber dem 5-HT_{1B}-Rezeptor. Die Stereoselektivität von 8-OH-DPAT (**36**) gegenüber der Interaktion mit dem 5-HT_{1A}-Rezeptor ist gering [44]. Aufgrund seines Rezeptor-Selektivitätsprofils wurde 8-OH-DPAT (**36**) schließlich in einer radiomarkierten Form ([^{3}H]8-OH-DPAT) vielerorts als *Hot Ligand* in Verdrängungsstudien am 5-HT_{1A}-Rezeptor verwendet. Eine Modifikation am Stickstoff zeigte, dass kleinere Alkylreste als *N*,*N*-Dipropyl zu einer leichten Abschwächung der Affinität führen und eine *N*,*N*-Dibutyl-Substitution der Affinität um den Faktor 100 abträglich ist [41]. Später wurde herausgefunden, dass 8-OH-DPAT (**36**) zudem ein Agonist des 5-HT_7-Rezeptors ist [45] und mit dem Serotonin-Transporter (SERT) interagiert [46].

Das MeO-analoge Derivat 8-MeO-DPAT (**38**) hat ähnliche Affinitäten am 5-HT_{1A}-Rezeptor wie **36** [6]. Das zum 8-OH-DPAT (**36**) analoge und offenkettige Phenethylamin **39** zeigte am gleichen Rezeptor einen hundertfachen Affinitätsverlust [6].



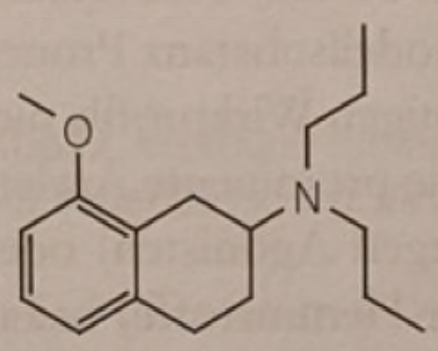
36

8-OH-DPAT



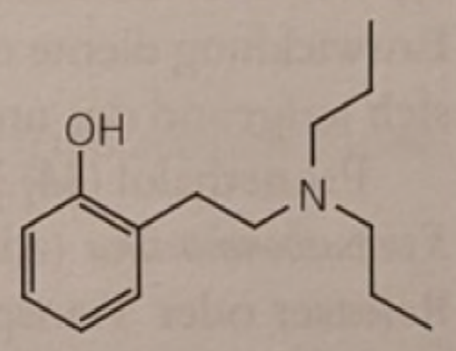
37

2-Aminotetralin
(2-AT)



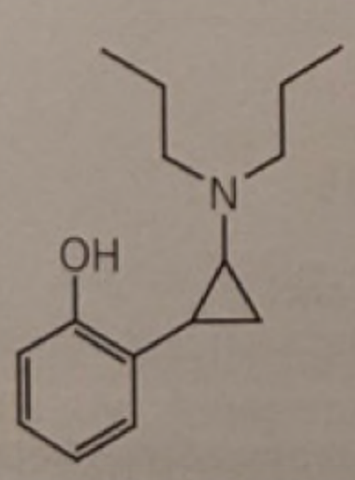
38

8-MeO-DPAT

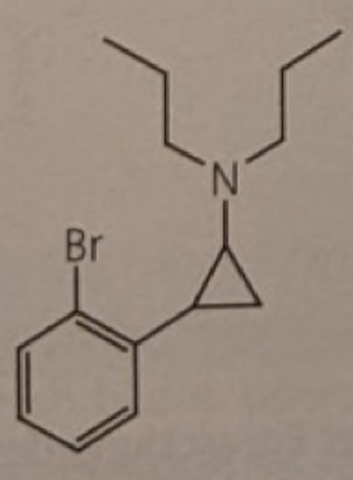


39

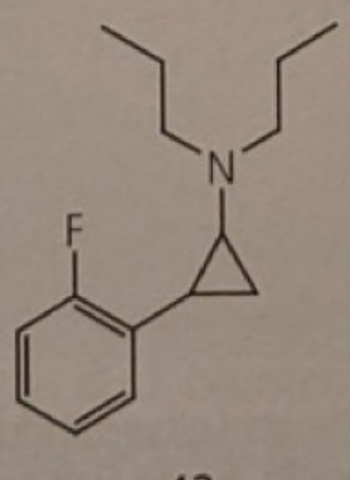
Die Cyclopropan-Derivate **40**-**43** wurden ebenfalls auf dem 5-HT_{1A}-Rezeptor gemessen. Die beiden *trans*-Stereoisomeren von **40** zeigten dabei unterschiedliche Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor [47]. Das [1*R*-2*S*]-**40** lag mit einer Bindungskonstante von K_i= 4.9nM im Bereich von 8-OH-DPAT (**36**), während [1*S*-2*R*]-**40** 28mal weniger affin war (K_i= 140nM). Der Effekt eines Ersatzes der 8-OH-Gruppe durch ein Brom-, Fluoratom oder eine CF_3-Gruppe auf die Affinität zum 5-HT_{1A}-Rezeptor wurde ebenfalls geprüft (jeweils rac. *trans*; K_i-Werte: **41**: 22nM, **42**: 59nM, und **43**: >1000nM).



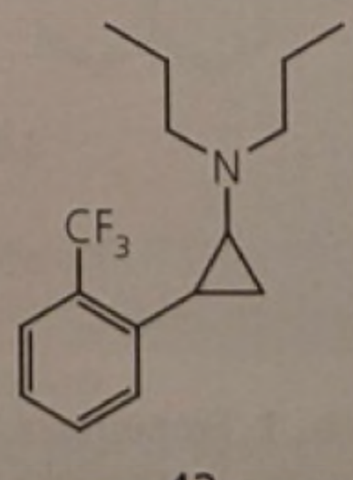
40



41



42



43

6.1.2. 2-Substituierte Phenoxyalkylamine als Betablocker

Betablocker, oder besser gesagt adrenerge β-Rezeptorantagonisten wirken meist an den β_1-Rezeptoren, die v.a. am Herzen lokalisiert sind. Dort verringern sie die Verengung der Gefäße durch endogenes Norepinephrin und erzeugen so eine Gefäßerweiterung und damit verbunden eine Blutdrucksenkung sowie eine effektivere Pumpleistung des Herzen. Zudem senken β_1-Antagonisten die Herzfrequenz (negative Chronotropie), die Kontraktionskraft (negative Inotropie) und verringern die Erregbarkeit des Herzens (negative Dromotropie). So können Betablocker bei koronarer Herzkrankheit, funktionellen Herzkreislauf-Störungen und Hypertonie eingesetzt werden. Ausserdem werden Betablocker bei Angstsymptomen und (essenziellem) Tremor verwendet [24]. β_2-Rezeptoren befinden sich hingegen vor allem in den Bronchien. Eine Antagonisierung führt zu einer Verengung der Bronchien und hat therapeutisch keinen Nutzen. Allerdings ist der β_2-Antagonismus durch unselektive Betablocker dafür verantwortlich, dass bei Asthmatikern unter Umständen Asthmaanfälle ausgelöst werden können [48].

Der schottische Wissenschaftler *J. W. Black* entwickelte in den 1950er und 1960er Jahren den bis heute therapeutisch verwendeten Betablocker Propranolol (**35**, Inderal®; Abb. 1 und 2), wofür er schließlich 1988 den Nobelpreis in Medizin erhielt [49]. Als Basis zu dessen Entwicklung diente die Modellsubstanz Pronethalol (Alderlin, Nethalide, **44**, Betablocker), die sich aufgrund des ungünstigen Wirkprofils nicht vermarkten ließ.

Pronethalol (**44**) hat die prominente Arylethanolamin Struktur, die eigentlich von *direkten Sympathomimetika* (adrenergen Agonisten) oder *indirekten Sympathomimetika* (Norepinephrin-Releaser oder Transporter-Hemmstoffe) bekannt ist. In diesem Buch sind etliche Vertreter dieser Klassen erwähnt (siehe z.B. Kapitel 6.2.3.1, 6.3.9, oder 7.6) und die bekannten Effekte reichen von Bronchienerweiterung hin zu Kreislaufstimulation (Blutdruckerhöhung und Steigerung der Herzfrequenz). Man spricht im Zusammenhang mit sympathomimetischer Wirkung auch oft von einem *Fight-and-flight*-Effekt. Sympathomimetika tragen häufig das Suffix -rin (z.B. Epinephrin, Ephedrin, Synephrin, Etilephrin u.v.m.). Es ist daher verwunderlich, dass Pronethalol (**44**) einen entgegengesetzten Effekt hat und ein Antagonist ist. Bis auf wenige Ausnahmen wie Dichlorisoprenalin, Labetalol oder Sotalol (siehe Kapitel 6.3.9) hat die Struktur der Arylethanolamine vor allem adrenerge Agonisten hervorgebracht oder Substanzen, die an den Monoamintransportern wirken.

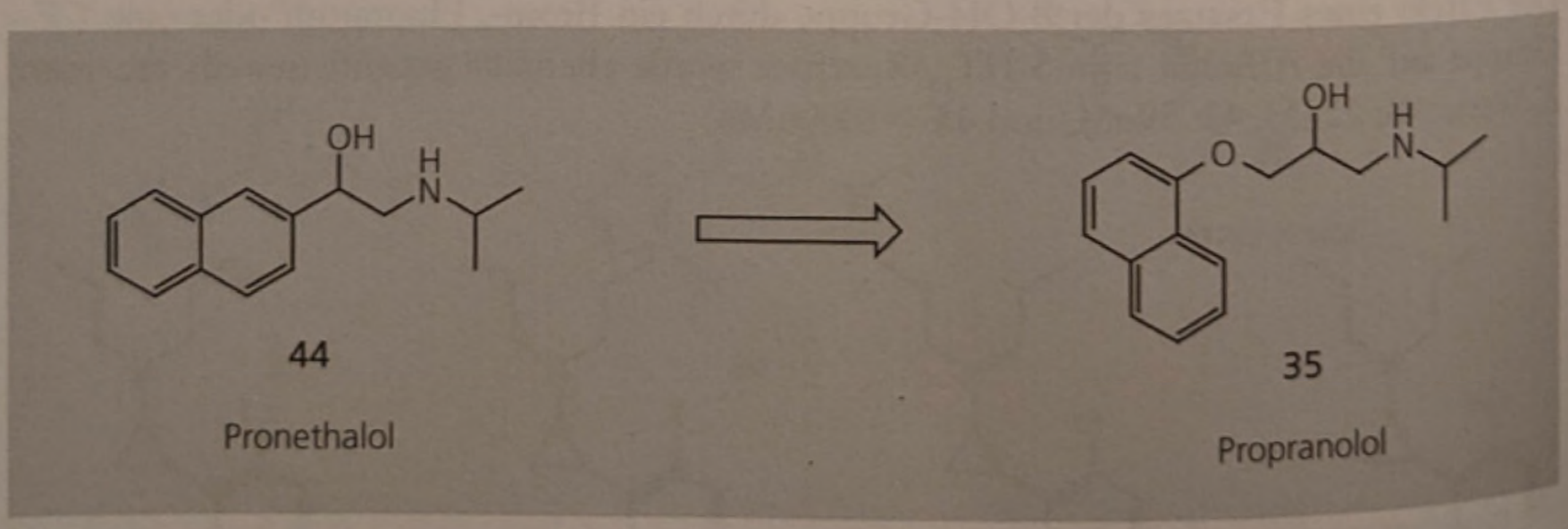


Abb. 1. Pronethalol (**44**) diente als Leitverbindung bei der Entwicklung des ersten kommerziellen Betablockers Propranolol (**35**; Inderal®). Beide Substanzen sind unselektive β_1/β_2-Antagonisten.

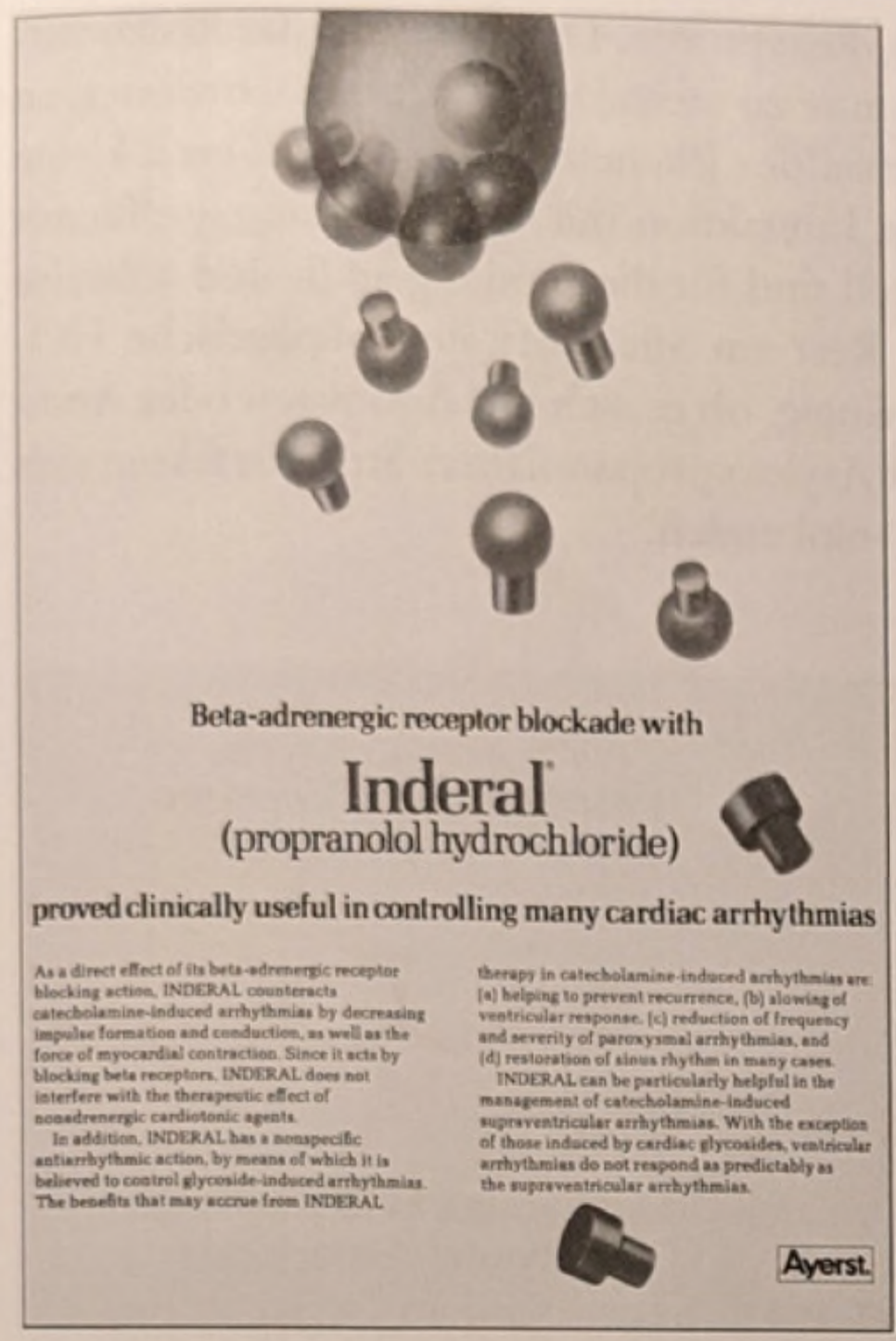
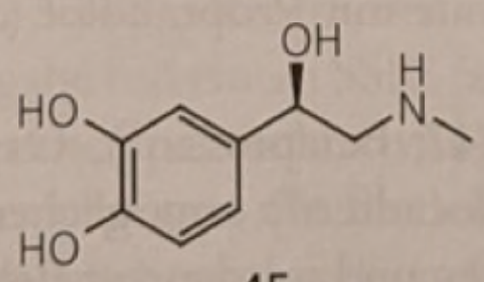


Abb. 2. Werbung für Inderal® (Propranololhydrochlorid) in der Zeitschrift JAMA, 1973.

Durch die Erweiterung der zweiatomigen Ethanolamin-Seitenkette hin zu einer vieratomigen Aryloxypropanolamin-Seitenkette konnte die Funktionalität geändert werden (Abb. 3). So sind die Vertreter dieser Klasse Antagonisten oder eher selten partielle Agonisten. Alle Arylethanolamine und Aryloxypropanolamine (siehe oben) weisen ein Chiralitätszentrum auf. Die wirkstärkeren Enantiomere (Eutomere) sind bezüglich ihrer Stereochemie identisch zu den natürlichen Liganden wie beispielsweise Epinephrin (**45**) aufgebaut.



45

R-Epinephrin
(*R*-Adrenalin)

Im nachfolgenden Schema (Abb. 3) ist die Stellung der HO-Gruppe in der wirkstärkeren Konformation gezeigt, die unabhängig von der Kettenlänge und der Funktionalität (Agonisten und Antagonisten) gleich bleibt, obwohl sich die *R*/*S*-Nomenklatur ändert.

Ein Substituent in *ortho*-Position ist zwar für eine Selektivität zwischen den β-Rezeptor-Subtypen nicht förderlich, führt aber zu sehr potenten Verbindungen. Substituenten in *para*-

Position erhöhen die Selektivität zugunsten der β_1-Rezeptoren. Dadurch wird das Risiko verringert, dass es bedingt durch den β_2-Antagonismus zu atemdepressiven Nebenwirkungen führt. Bei den direkt wirkenden Sympathomimetika des Phenethylamin-Typs führen kleine Reste am Stickstoff tendenziell zur agonistischen Interaktion mit α-und β-, mittelgroße mit β_1- und β_2-, und große mit β_2-Rezeptoren. Generell sind für die Bindung an β- und teilweise auch α-adrenergen Rezeptoren ein voluminöser Rest am Stickstoff, eine aliphatische HO-Gruppe und ein aromatischer Teil wichtig, unabhängig, ob es sich um Agonisten oder Antagonisten handelt. Alle bekannten Betablocker mit Aryloxypropanolamin-Struktur lassen sich an ihrem Namen erkennen, da sie auf das Suffix -olol enden.

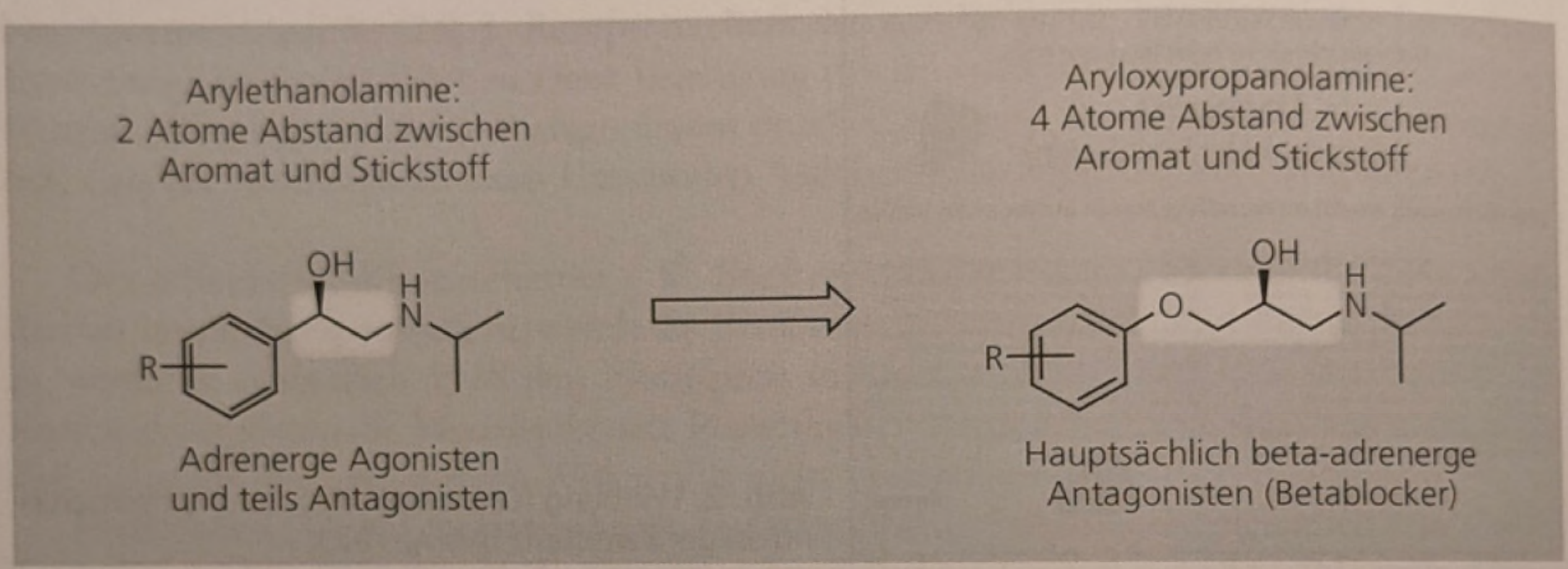
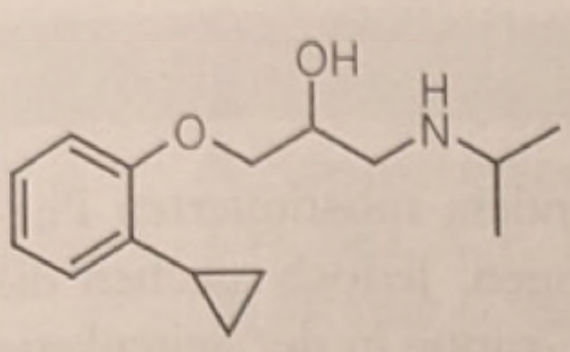


Abb. 3. Die beiden für adrenerge Interaktionen bedeutsamen Grundgerüste der Arylethanolamine und der Aryloxypropanolamine.

Wie bereits erwähnt, führen *ortho*-Substituenten zu potenten, wenn auch eher unselektiven β-Rezeptorantagonisten. Um diese Entdeckungen zu stützen und die Anforderungen weiter zu untersuchen, wurden diverse strukturelle Modifikationen getätigt; hier werden die 2-arylsubstituierten Derivate gezeigt. Beispielsweise konnte durch die Substanz Procinol (**46**), die einen 2-Cyclopropylrest enthält, in Ratten der Blutdruck mit einer rund zehnmal geringeren Menge gesenkt werden als mit Propranolol (**35**) [50]. Diese Substanz erreichte den pharmazeutischen Markt nicht.

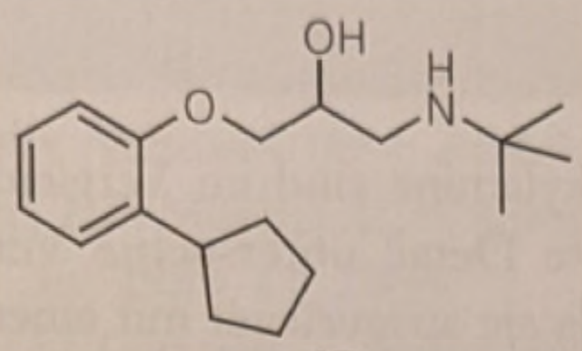
Die Verbindungen Penbutolol (**47**; Betapressin®), Oxprenolol (**48**; Trasicor®), Alprenolol (**49**; Aptin®) und Timolol (**50**; Blocadren®) ermöglichen effizient eine mehr oder weniger unselektive Blockade der β-Rezeptoren und werden zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck und/oder zur Senkung der Herzfrequenz sowie zur Senkung der Erregbarkeit des Herzens eingesetzt.

Timolol (**50**) findet zudem Einsatz bei der Behandlung von Glaucomen. Die Verbindungen mit einem ungesättigten Rest in der 2-Position wie Oxprenolol (**48**) und Alprenolol (**49**) erwiesen sich als partielle Agonisten (geringe *Efficacy*) und nicht als Antagonisten. Dadurch sind sie in der Lage, eine adrenerge Überaktivität an β-Rezeptoren genauso wie ein Antagonist abzufangen. Im Ruhezustand, wenn ein reiner Antagonist keinerlei Effekte zeigt, wirken sie wegen ihrer intrinsischen sympathomimetischen Aktivität (ISA) leicht kreislaufstimulierend. Dadurch soll gerade im Ruhezustand ein gewisser Grundtonus aufrechterhalten bleiben und einem möglichen Herzstillstand vorgebeugt werden [48].



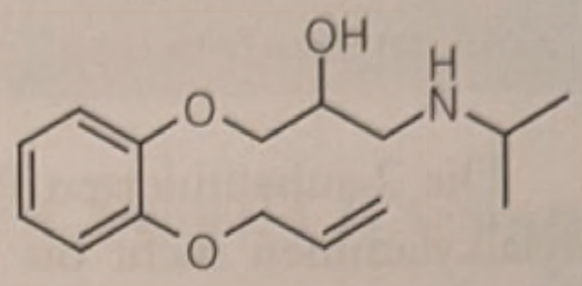
46

Procinolol



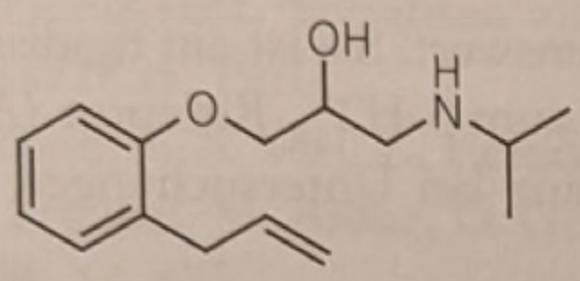
47

Penbutolol



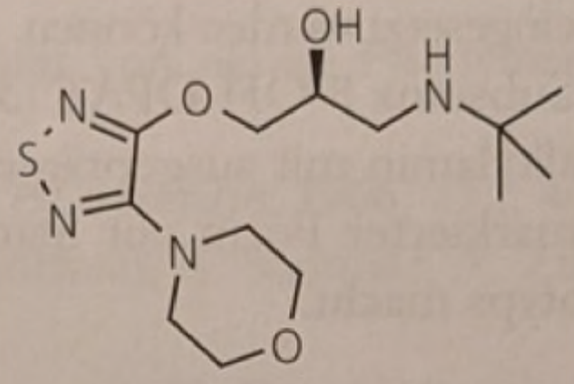
48

Oxprenolol



49

Alprenolol



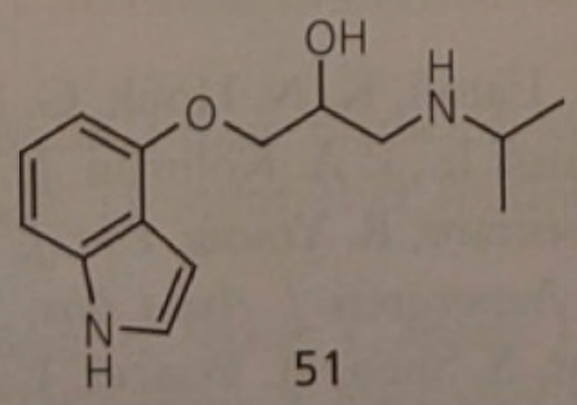
50

S-Timolol

Interessanterweise zeigen einige Vertreter dieser Substanzklasse hohe Affinität zum 5-HT_{1A}-Rezeptor (K_i< 10nM) [51]. Man hoffte, diese Eigenschaft bei der Behandlung von Depressionen nutzen zu können, aufgrund des nachfolgend beschriebenen Zusammenhangs.

Eine bisher als Nachteil betrachtete Eigenschaft der Antidepressiva, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) fungieren, ist die lange Zeitspanne bis zum Einsetzen der stimmungsaufhellenden Wirkung (ungefähr zwei Wochen; neuere Medikamente wie Duloxetin können innerhalb einer Woche wirken, siehe auch Exkurs Antidepressiva). Obwohl das Erhöhen der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt durch Hemmung der Wiederaufnahme das primäre Wirkprinzip von SSRI darstellt, scheint der Grund für das Einsetzen einer antidepressiven Wirkung durch SSRI teilweise in der Senkung der Feuerungsaktivität von Serotonin-Neuronen zu liegen (verursacht durch die Aktivierung von 5-HT_{1A}-Autorezeptoren der Raphe-Kerne zu Beginn der Behandlung). So werden die 5-HT_{1A}-Rezeptoren mit weniger Serotonin beliefert.

Durch die Antagonisierung der 5-HT_{1A}-Rezeptoren mit Substanzen wie **47**-**49** erwünschte man sich nun bei gleichzeitiger Abgabe mit einem SSRI (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin oder Paroxetin) ein schnelleres Einsetzen der therapeutisch erwünschten Wirkung (zusammengefasst in [52]). Zumindest zeigten die Untersuchungen mit Pindolol (**51**) – ebenfalls ein potenter Antagonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor – ein mögliches schnelleres Einsetzen und in manchen Fällen eine verstärkte klinische Wirkung von Antidepressiva [52].



51

Pindolol

Zusammenfassung

Die 2-substituierten Phenylalkylamine sind im Vergleich zu anders substituierten Phenylalkylaminen nicht bis ins letzte Detail untersuchte Verbindungen. Jedoch stechen die Phenoxypropanolamine hervor, da sie ausgerüstet mit einer HO-Gruppe in der Seitenkette und einer voluminösen *N*-Substitution die β_1-adrenergen Rezeptoren antagonisieren. Die Substanzen **47**-**50** sind potente β-Blocker, die eine Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks sowie eine geringere Erregbarkeit des Herzens erzielen, aber auch zur Behandlung von Angstsymptomen eingesetzt werden können.

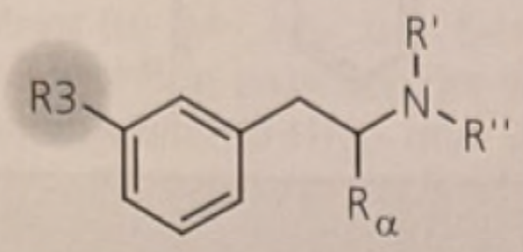
Weiter ist die Substanz 8-OH-DPAT (**36**) erwähnenswert. Sie ist ein rigidisiertes, 2-substituiertes Phenylalkylamin mit ausgeprägter Affinität zum 5-HT_{1A}-Rezeptor (Agonist), was sie in radioaktiv markierter Form zur Standardsubstanz bei Untersuchungen dieses Serotoninrezeptor-Subtyps macht.

Literatur

[1] J. S. Buck. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3661.
[2] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[3] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, D. Leming-Doot, J. A. Rosecrans. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 990.
[4] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[5] E. C. Pesterfield, J. K. Patel. ortho-substituierte Phenaethylamine und Verfahren zu ihrer Herstellung. DE1959898, 1969.
[6] R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1.
[7] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson, 3rd. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 294.
[8] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.
[9] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[10] J. J. Knittel, A. Makriyannis. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 906.
[11] C. L. Border, D. J. Craik, B. P. Shehan. *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 222.
[12] S. Kölliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[13] R. A. Glennon, R. Young, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1163.
[14] R. A. Glennon, J. D. McKenny, R. A. Lyon, M. Titeler. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 194.
[15] S. Kang, J. P. Green. *Nature* **1970**, *226*, 645.
[16] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[17] J. B. van der Schoot, E. J. Ariens, J. M. van Rossum, J. A. T. M. Hurkmans. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[18] L. N. Domelsmith, T. A. Eaton, K. N. Houk, G. M. Anderson III, R. A. Glennon, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., P. A. Kollman. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1414.
[19] R. A. Glennon, J. A. Rosecrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[20] R. V. Heinzelman, B. D. Aspergren. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 925.
[21] M. Langlois, B. Bremont, S. Shen, A. Poncet, J. Andrieux, S. Sicsic, I. Serraz, M. Mathe-Allainmat, P. Renard, P. Delagrange. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2050.

[22] G. F. Holland, C. J. Buck, A. Weissman. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 519.
[23] R. A. Higgs, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1990**, *37*, 835.
[24] S. Apothekerverein. *Index Nominum 1984*. Zürich, 1984.
[25] J. H. Biel, A. E. Drukker, T. F. Mitchel, E. P. Sprengeler, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, A. Horita. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2805.
[26] P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser, T. Junge. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *148*, 143.
[27] J. W. Ward, W. L. Smith. Method of treating nausea and vomiting with certain substituted-phenylalkylamino (and aminoacid) derivatives and other serotonin depleting agents. US4857553, 1989.
[28] C. Gyògyszer. Verfahren zur Herstellung von neuen Phenylisopropyl-Derivaten. CH491855, 1970.
[29] J. Knoll, E. S. Vizi, Z. Ecseri. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1966**, *159*, 442.
[30] M. Frankel, M. Broze, D. Gertner, A. Rotman, A. Shenhar, A. Zilkha. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 857.
[31] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[32] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL - A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1991.
[33] D. M. Avaido, A. L. Wnuck, E. J. D. Beer. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1958**, *122*, 406.
[34] D. F. Marsh, D. A. Herring. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1958**, *100*, 298.
[35] M. H. Dykes. *JAMA* **1974**, *230*, 270.
[36] R. L. Corwin, W. L. Woolverton, C. R. Schuster, C. E. Johanson. *Alcohol Drug Res.* **1987**, *7*, 351.
[37] R. de la Garza, C. E. Johanson. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *243*, 955.
[38] B. Kraft, J. G. Armstrong. *Appl. Ther.* **1965**, *7*, 829.
[39] S. Kubo, Y. Kasé, T. Miyata, G. Kito, I. Uesaka. *Arzneim. Forsch.* **1975**, *25*, 1028.
[40] S. Conde, C. Corral, J. del Rio, M. Santos. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 970.
[41] L. A. Arvidsson, U. Hacksell, J. L. G. Nillson, S. Hjorth, A. Carlsson, P. Lindberg, D. Sanchez, H. Wikstroem. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 921.
[42] D. N. Middlemiss, J. R. Fozard. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *90*, 151.
[43] B. Roth, J. Driscoll. NIMH Psychoactive Drug Screening Program (PDSP Ki Database). http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php
[44] L. J. Cornfield, G. Lambert, L.-E. Arvidsson, C. Mellin, J. Vallgarda, U. Hacksell, D. L. Nelson. *Mol. Pharmacol.* **1991**, *39*, 780.
[45] J. Sprouse, L. Reynolds, X. Li, J. Braselton, A. Schmidt. *Neuropharmacology* **2004**, *46*, 52.
[46] M. B. Assie, W. Koek. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *119*, 845.
[47] J. Vallgarda, U. Appelberg, L.-E. Arvidsson, S. Hjorth, B. E. Svensson, U. Hacksell. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1485.
[48] H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, R. Flower. *Rang & Dale's Pharmacology*. Churchill Livingstone: 2007.
[49] http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/index.html
[50] J. R. Boissier, R. Ratouis, C. Dumont, P. H. Derible, J.-P. Lavaux. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 971.
[51] M. E. Castro, P. J. Harrison, A. Pazos, T. Sharp. *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 755.
[52] G. Brousse, A. Schmitt, I. Chereau, A. Eschalier, C. Dubray, P. M. Llorca. *Encephale.* **2003**, *29*, 338.

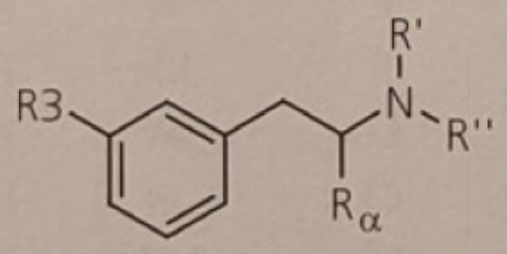
6.2. 3-Substituierte Phenylalkylamine



Das Ersetzen des Wasserstoffatoms in der 3-Position des aromatischen Rings wird als Metasubstitution bezeichnet (meta = griech. μετά = „nach", „jenseits"). Es existiert eine Reihe von 3-substituierten Phenylalkylaminen, die biologisch eingehend untersucht wurden. Abgeleitet vom Amphetamin lassen sich durch geeignete Substitution in der 3-Position Wirkstoffe erzielen, die frei von den starken zentral stimulierenden Eigenschaften sind, die appetithemmende Wirkung jedoch aufrechterhalten. Dementsprechend findet sich in der Literatur eine Vielzahl an Forschungsarbeiten rund um die Anorektika, welche einen 3-Substituenten im aromatischen Bereich tragen.

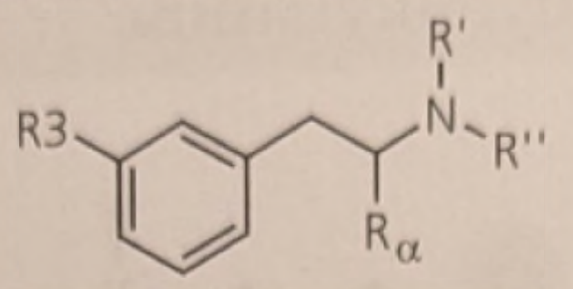
Die Tabelle 1 bietet eine erste Übersicht darüber, welche Strukturen in welchem Zusammenhang untersucht wurden; nur auszugsweise und als relevant befundene Literaturstellen sind aufgelistet.

Tabelle 1. Übersicht ausgewählter 3-substituierter Phenylalkylamine



Nr.	Synonyme	R_α	R3	R'	R''	Untersuchungen
1		H	OMe	H	H	A [1]; B [2]; C [3]; D [4]; E [5]; F [6]
2		H	OMe	Me	H	A [1]
3	3-MA (MMA)	Me	OMe	H	H	G [7]; H [8]; I [9, 10]; J [11]; K [12]; E [5]; L [13]; M [14]; N [15]
4	MXEA	Me	OMe	Et	H	O [16]; D [17]
5		Me	OMe	Ac	H	P [18]
6		Et	OMe	H	H	E [5]
7		CF_3	OMe	H	H	Q [19]
8		H	$O(CH_2)_nCH_3$	H	H	R [20]
9		Me	OCF_3	div.	div.	S [21]
10		H	OCF_2CF_2H	H	H	T [22]
11		Me	OCF_2CF_2H	H	H	T [22]
12	*m*-Tyrosin	COOH	OH	H	H	U [23]
13	*m*-Tyramin	H	OH	H	H	A [1] ; V [24]; K [12]; W [25]
14		Me	OH	H	H	K [12]; X [26]

Tabelle 1. Übersicht ausgewählter 3-substituierter Phenylalkylamine (Fortsetzung)



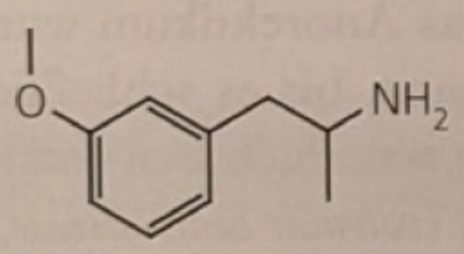
Nr.	Synonyme	R_α	R3	R'	R''	Untersuchungen
15	HEA	Me	OH	Et	H	O [16]; D [17]
16		CN	OH	H	H	Y [27]
17	3-MTA	Me	SMe	H	H	Z [28]; AA [29]
18		Me	SCF_3	div.	div.	S [21]
19		H	Me	H	H	C [3]; AB [30]; F [6]
20	mTAP	Me	Me	H	H	G [7]; H [31]; AC [32]; F [6]; M [14]; D [4]
21		Me	CF_3	-PrPh	H	AD [33]
22	Norfenfluramin	Me	CF_3	H	H	Z [28]; AE [34]
23	Fenfluramin	Me	CF_3	Et	H	O [16]; D [17]; AE [34]
24		H	Me_3Si	H	H	AF [35]
25	3-FA, MFA	Me	F	H	H	G [7]; AC [32]; AG [36]
26		Me	F	Ac	H	P [18]
27	3-FEA	Me	F	Et	H	O [16]; D [17]
28		α,α-diMe	F	H	H	AH [37]
29		α,α-diMe	F	Me	H	AH [37]
30		α,α-diEt	F	H	H	AH [37]
31		α,α-diEt	F	Me	H	AH [37]
32	3-CA, MCA	Me	Cl	H	H	G [7]
33	3-CEA	Me	Cl	Et	H	O [16] D [17]
34		Me	Cl	NH_2	H	Y [38]
35		Me	Cl	Ac	H	P [18]
36	3-BEA	Me	Br	Et	H	O [16]; D [17]
37		Me	Br	-PrPh	H	AD [33]
38	3-IEA	Me	I	Et	H	O [16]; D [17]
39		Me	NO_2	H	H	A [39]
40	3-NOEA	Me	NO_2	Et	H	O [16]; D [17]
41		Me	NH_2	H	H	A [39]

A: Synthese; B: Deaminierungsrate durch die Monoaminoxidase (MAO, Rattenleber); C: Einfluss auf Körpertemperatur und „rage response" in Katzen; D: Lokomotionstudien; E: Analytik, Massenspektrometrie; F: 13C- und 1H-NMR; G: Korrelation zwischen Hemmung der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) und den Hammett-Konstanten (σ und π). Die *S*-Isomere sind die aktiveren PNMT-Hemmer als die *R*-Isomere; H: Drug-Discrimination-Studie. Training drug: Amphetamin; I: Affinitäten zu 5-HT_1 und 5-HT_2-Rezeptoren (nicht weiter spezifiziert); J: Drug-Discrimination-Studie. Training drug: DOM; K: Kontraktion des Samenleiters der Ratte; L: Drug-Discrimination-Studie. Training drug: 5-MeO-DMT; M: Freisetzung von NE im Mäuseherz (die Substanz erscheint als sehr potent: 0.05 mg/kg erreichten 87% [^{3}H]-NE Verdrängung); N: Rezeptoraffinitäten (5-HT_{2A} sowie 5-HT_{2C}; jeweils Affinitäten jenseits von 10μM); O: Effekte auf die Herzfrequenz im isolierten Atrium (Herzvorhof) des Meerschweinchens; P: Melatoninrezeptor Affinität; Q: Effekt der CF_3-Gruppe auf die Basizität des Stickstoffs und der daraus resultierenden biologischen Aktivität; R: Radioprotektor; S: Patent, mögliches Anorektikum; T: Blutdruck und Herzfrequenz in narkotisierten Katzen sowie Bestimmung des LD_{50}. Antagonismus der Ptosis nach Verabreichung von Tetrabenazin. Geschmack der Verbindungen; U: Decarboxylierung von DL-*m*-Tyrosin; V: Effekte auf Blut-

druck; W: Prüfung der in vivo [^{3}H]NE-Aufnahmehemmung und [^{3}H]NE-Freisetzung im Mäuseherz; X: Auswirkungen auf die Catecholamin-Konzentration im Rattenhirn; Y: MAO-Inhibition; Z: Als Anorektikum untersucht (schlechter als Amphetamin); AA: K_i-Werte für [^{3}H]5-HT Aufnahmehemmung des Serotonintransporters; AB: Zusammenhang zwischen physikalischen Konstanten (Ionisierungspotential) und 5-HT-Rezeptoraffinität; AC: In vitro Potenz für DA-, NE-, und 5-HT-Freisetzung (in Selbstverabreichungsversuchen mit Rhesusaffen wurde die Beziehung zwischen der serotonergen Aktivität und den verstärkenden Effekten untersucht); AD: Bindungsdaten 5-HT_{1A}- und Sigma-Rezeptoren; AE: Freisetzung und Wiederaufnahme von Monoaminen sowie Bestimmung der 5-$HT_{2A/B/C}$-Rezeptor Affinitäten; AF: Synthese und Einfluss auf Blutdruck- und Atmungsfrequenz an Katzen; AG: Analytik: NMR, GC-MS; AH: Anorektische, lokalanästhetische, antimikrobielle und analgetische Wirkung getestet.

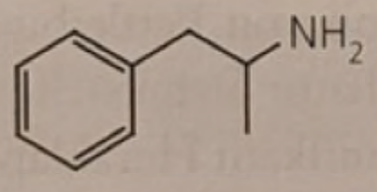
6.2.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen

Die Verbindung 3-Methoxyamphetamin (3-MA; **3**) wird gelegentlich auch MMA genannt, vom Namen Metamethoxyamphetamin entspringend. Dabei ist jedoch Vorsicht geboten: MMA wird ebenso verwendet für die Substanz 3-Methoxy-4-methylamphetamin (siehe Kapitel 7.5.4.1), und daher sollte nur der Term 3-MA bezeichnend für 3-Methoxyamphetamin (**3**) gebraucht werden. Die Substanz wirft beim Betrachten ihrer chemischen Struktur die Frage auf, ob sie sich als psychoaktiv erweist. Einerseits trägt 3-MA die Substruktur des stimulierenden Amphetamins (**42**), andererseits besitzt es durch die Methoxy-Gruppe partiell die Struktur von bekannten psychedelischen Substanzen wie den 2,5-Dimethoxy-4-substituierten Phenylalkylaminen (**43**, siehe Kapitel 8.5) auf. Zudem ist es ein Isomer des potentiell gefährlichen und psychoaktiven 4-Methoxyamphetamins (siehe Kapitel 6.3.3).



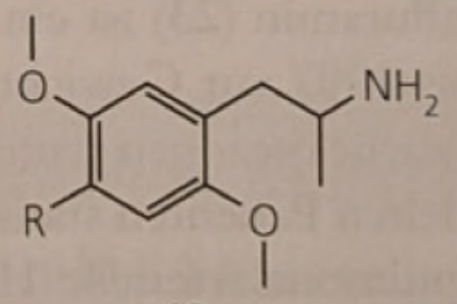
3

3-MA (MMA)



42

Amphetamin



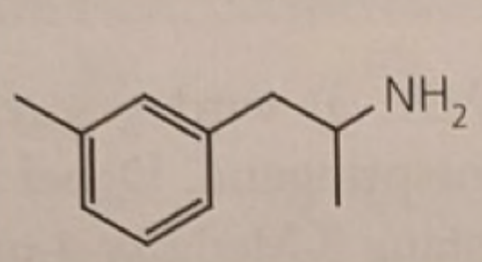
43

Mit einer Drug-Discrimination-Studie (Ratten) zeigten *Glennon*, *Young* und *Hauck*, dass 3-MA (**3**, ED_{50}= 3.4mg/kg) für rac. Amphetamin (**42**, ED_{50}= 0.62 mg/kg) substituiert [8]. Somit war 3-MA diesbezüglich rund ein Fünftel so potent wie Amphetamin. Für das Psychedelikum 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin (DOM, racemisch; **44**) erfolgte keine Substitution (Versuchstiere: Ratten) [11].

Zu den Serotonin 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptor-Subtypen zeigte 3-MA (**3**) jeweils Affinitäten jenseits von 10μM (agonistisch sowie antagonistisch markiert) [15, 40]. Die tiefen Rezeptoraffinitäten widerspiegeln die Resultate aus der Diskriminationsstudie mit DOM (**44**): Psychedelika des Phenylalkylamin-Typs zeigen generell hohe Affinitäten an den genannten Serotoninrezeptoren, und die hohe Affinität geht allgemein mit psychedelischen Effekten einher (sofern die funktionelle Aktivität agonistischer Natur ist; siehe Kapitel 8.5.1). Diese *In-vitro-* und *In-vivo*-Experimente lassen darauf schließen, dass 3-MA (**3**) zumindest betreffend psychedelischer oder stimuliernder Effekte im Menschen wenig wirksam ist. Offenbar sind bis anhin keine aussagekräftigen Erfahrungsberichte zur Wirkung im Menschen

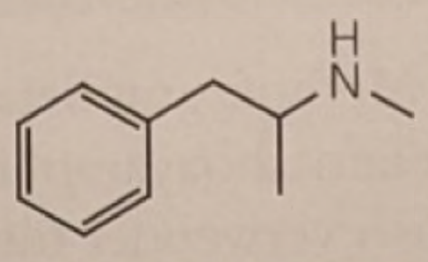
bekannt; *Shulgin* erwähnt, dass die Substanz betreffend Metabolismus im Menschen erforscht wurde und bei Dosierungen von 50mg (2·25mg, separiert durch 3 Stunden) keine zentralen Effekte auftraten [41].

Die Verbindung *meta*-Tolylaminopropan (mTAP **20**) ist ein Positionsisomer von Methamphetamin (**45**), dessen Methylgruppe nicht am Stickstoff, sondern am aromatischen Ring sitzt. Im Jahre 1958 publizierten *Marsh* und *Herring* die klinischen Studien zu den ringmethylierten Amphetaminderivaten. Das *meta*-Tolylaminopropan (**20**) erzeugte in Versuchspersonen bei einer Dosis von 2mg/kg milde zentral-stimulierende Effekte [42]. In einer Diskriminationsstudie mit Ratten substituierte mTAP (**20**) für (+)-Amphetamin (ED_{50}= 0.42 mg/kg) nur partiell [31]. In Mäusen erwies sich mTAP (**20**) im Vergleich zu Amphetamin nur als schwacher Bewegungsstimulans [4].



20

mTAP



45

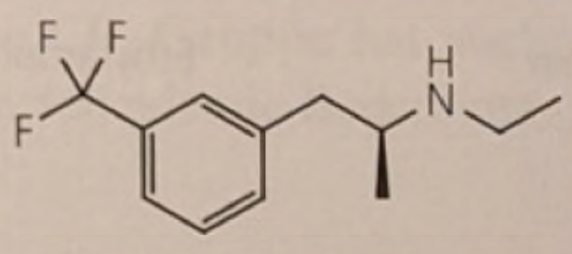
Methamphetamin

6.2.2. Fenfluramin und seine Derivate

Fenfluramin (**23**) ist ein sehr effektiver Appetithemmer. Das Anorektikum wurde von 1973 bis 1997 zur Gewichtsreduktion von Fettleibigen eingesetzt, bis es schließlich vom Markt zurückgezogen wurde. Man hatte festgestellt, dass sich innerhalb bei Fenfluramin behandelten Patienten statistisch signifikant Herzklappenfehler (*valvular heart disease*, VHD) sowie pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) häuften (zusammengefasst in [43, 44]). Als Anorektikum aus der Serie der Phenethylamine (siehe auch Amphetamin, Aminorex, Phenmetrazin, Phendimetrazin, Diethylpropion, Phentermin, Sibutramin sowie Exkurs Anorektika) gilt es bis heute als eines der meistverkauften Mittel zur Behandlung von Übergewicht. Allein in den USA versuchten 1996 mehrere Millionen Adipöse mit diesen Präparaten abzumagern. Das appetithemmende racemische Fenfluramin (**23**) war bis 1997 unter Namen wie Adifax®, Pondimin® und Ponderax® (60mg/Tag) auf dem Markt (Abb. 1), das Eutomer Dexfenfluramin ((+)-*S*-Fenfluramin; **23a**) als Redux® und Isomeride® (30mg/Tag). Es wurde von *Interneuron Pharmaceuticals* hergestellt und von *Wyeth-Ayerst Laboratories* vertrieben. Zudem wurde Fenfluramin als Off-label use zusammen mit dem Appetithemmer Phentermin (**63**, siehe Kapitel 3.7 sowie Exkurs Anorektika) unter dem Namen Fen/Phen äußerst populär, scheiterte jedoch aufgrund der starken Nebenwirkungen (VHD, PAH) 1997 ebenfalls.

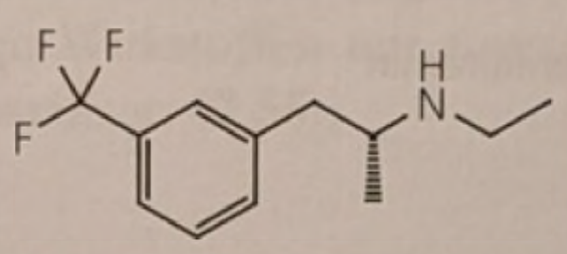
In der ehemals therapeutisch eingesetzten Dosierung wurden keine zentral erregenden oder euphorisierenden Eigenschaften beobachtet, vielmehr konnten dabei eher sedierende Effekte auftreten. Erst in höheren Dosierungen treten ebenfalls zentral erregende Wirkungen auf, und so wurde gelegentlich eine missbräuchliche Anwendung bei Jugendlichen beobachtet [45].

Abb. 1. Originalverpackungen des heute verbannten Appetitzüglers Fenfluramin (**23**; Adifax, Ponderax) [46].



23a

(+)-*S*-Fenfluramin
Dexfenfluramin



23b

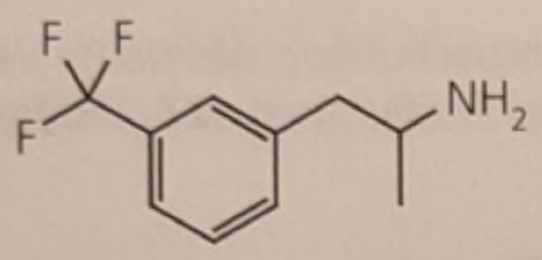
(-)-*R*-Fenfluramin

6.2.2.1. Die Entdeckung von Fenfluramin

Mit der Erforschung von Amphetamin (**42**) Anfangs der 1930er Jahre erkannte man nebst den stimulierenden, auch die appetithemmenden Eigenschaften (zum detaillierten geschichtlichen Werdegang von Amphetamin siehe Kapitel 2). Diese „Nebenwirkung" – die auch Hauptwirkung ist – versuchten Wissenschaftler zu isolieren. Zugunsten eines optimalen Wirkprofils wurden an dem Amphetamingerüst zahlreiche Varianten untersucht: zum Beispiel *N*-Substitutionen oder Änderungen an der Seitenkette (z.B. Einführen von Substituenten oder Einbinden in Alicyclen oder Azacyclen; siehe Subgruppen des Kapitels 3). Auch die Effekte von Substituenten am Benzenring wurden studiert [28]. Man findet die wissenschaftlichen Anfänge von Fenfluramin (**23**) in den 1960er Jahren, wo es *Holland*, *Buck* und *Weissman* gelang, Phenylalkylamine mit schwacher zentralen Aktivität zu synthetisieren, die dennoch das Hungergefühl nachhaltig dämpfen konnten [28]. Das *meta*-Trifluoromethyl-Derivat **22** (= Norfenfluramin) stach als besonders günstig hervor.

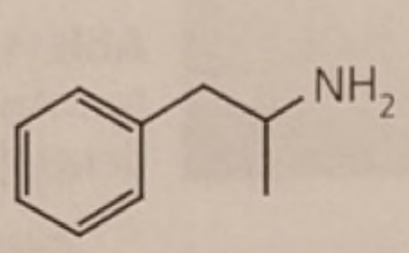
Die qualitative anorektische Wirkung in Relation zur Position der Arylsubstitution wude wie folgt festgestellt. (+)-*S*-Amphetamin ≈ 3-CF_3 > 4-CF_3 > 2-CF_3 für Ratten und (+)-*S*-Amphetamin > 3-CF_3 > 4-CF_3 ≈ 2-CF_3 für Hunde. Den Autoren fiel im Speziellen auf, dass bei den Versuchstieren keine beobachtbare ZNS-Stimulierung erfolgte. Schließlich erwies sich eine zusätzliche *N*-Ethylierung (= Fenfluramin; **23**) als vorzüglich.
Das Ausbleiben einer motorischen Stimulation wurde später mehrmals in Tiermodellen bestätigt (zusammengefasst in [47]). Durch das Vergleichen der Selbstverabreichungsraten in

Rhesusaffen der beiden Substanzen Fenfluramin (**23**) und Ethylamphetamin (**46**, siehe auch Kapitel 3.1.1.2) konnte bestätigt werden, dass Fenfluramin (**23**) im Vergleich zu Amphetamin (**42**) nicht aufgrund der *N*-Ethyl-Gruppe, sondern durch den 3-CF_3-Substituent die Fähigkeit verliert, als Verstärker zu wirken [47]. *N*-Ethylamphetamin (**46**) erwies sich in verschiedenen Untersuchungen als effektives und mäßig potentes Stimulans der motorischen Aktivität sowie als Sympathomimetikum. Es ist also primär der 3-CF_3-Substituent, der die Separation der anorektischen Wirkung von der ZNS-Stimulation ermöglicht, obwohl auch mit dem Hinzufügen einer Ethylgruppe ein Teilverlust der stimulierenden Effekte einhergeht (siehe auch *N*-alkylierte Amphetamine, Kapitel 3.1.1.2).



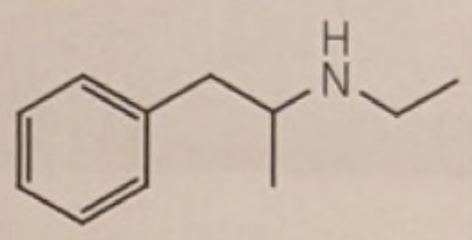
22

Norfenfluramin



42

Amphetamin

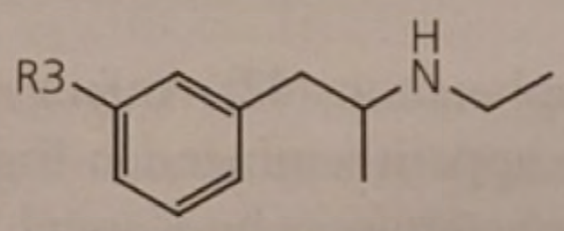


46

Ethylamphetamin

Die Trifluoromethyl-Gruppe eignet sich durch ihre chemische und physiologische Stabilität ausgezeichnet, um gezielte Veränderungen vorzunehmen (siehe auch Exkurs Fluor in der Medizinalchemie). Um die Effekte anderer Substituenten (Halogene, HO, NO_2 und Methoxygruppe) in der Metaposition zu beleuchten, verabreichten *Tessel* et al. Mäusen in einer

Tabelle 2. Zusammenhänge physikochemischer Größen mit der Auswirkung auf die motorische Aktivität Fenfluramin-analoger Verbindungen [17].



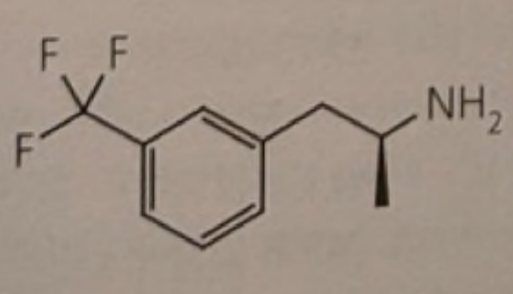
Substanz	R3	Molare Refraktion[a)]	E_s[b)]	Motorische Aktivität	Dosierung[d)] [mg/kg]
46	H	1.03	1.24	1804	3.2
27	F	0.92	0.78	1755	10
33	Cl	6.03	0.27	1348	10
36	Br	8.88	0.08	903	32
38	I	13.94	-0.16	725	100
23 (Fenfluramin)	F_3C	5.02	-1.16	49	32
4	MeO	7.87	0	1093	32
15	HO	2.85	0.69	1001	32
40	O_2N	7.36	0.23	768	32

a) Werte aus [49]. Diese beziehen sich auf den Substituent R3; b) Werte aus [17]; c) maximale durchschnittliche Aktivitätszunahme. Basislinie unbehandelter Mäuse = 343 Zählungen pro Versuch; d) Der Versuchsaufbau war so gestaltet, dass jeweils Dosierungen (in mg/kg) zum Erreichen einer maximalen Stimulierung der Lokomotion verwendet wurden, daher sind die Werte nicht direkt vergleichbar.

Bewegungsaktivitätsstudie analoge Fenfluraminderivate [17]. Dabei erhöhten alle Substanzen (mit Halogenen, HO, NO_2 und Methoxygruppe) in Tabelle 2 außer diejenige mit R3=CF_3 (=Fenfluramin) die lokomotorische Aktivität. Allerdings war der Versuchsaufbau so gestaltet, dass jeweils Dosierungen zum Erreichen einer maximalen Bewegungsstimulierung verwendet wurden, daher sind die Werte nur relativ vergleichbar. Mit dieser Versuchsanordnung versuchten die Autoren eine Korrelation zu finden. Entgegen den Erwartungen schienen hydrophobe (*Hammett*-π-Konstanten) und elektronische (*Hammett*-σ-Konstanten) Effekte in keinem Zusammenhang zu stehen; auch die Elektronegativität [48] zeigt nach eigenen Berechnungen keine Korrelation. Hingegen zeigen die Autoren, dass in multipler linearer Regression die Größe des Substituenten indirekt proportional zur lokomotorischen Aktivität stand (r=0.90) [17]. Je größer der Substituent R, desto weniger ausgeprägt ist die Anregung der lokomotorischen Aktivität. Allerdings ist der Wert „Größe" mit Vorsicht zu genießen. Laut Autoren sei eher die Dicke als die Länge gemeint. Das Ausmaß der Lokomotionserhöhung korreliert nicht mit der molaren Refraktion (nach *Hansch* [49]). Fakt ist, dass sich die CF_3-Gruppe durch die Summe ihrer physikochemischen Eigenschaften als optimal herausstellt. Die CF_3-Gruppe hat auch in neueren Wirkstoffen mit anorektischen Eigenschaften eine entscheidende Bedeutung (siehe Substanzen **47**-**55**).

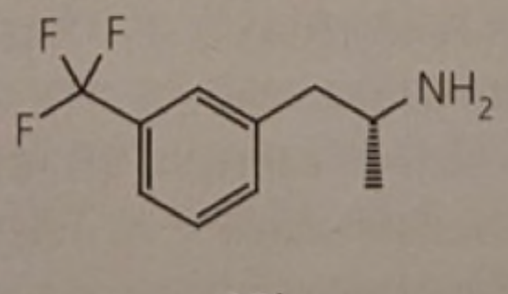
6.2.2.2. Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Fenfluramin

Der Frage, wie Fenfluramin auf der pharmakologischen Ebene anorektisch wirkt, gingen *Rothman* et al. im Jahre 2003 detaillierter nach [34]. Sie untersuchten nicht nur die Ausschüttung und Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen der verschiedenen Stereoisomere von Fenfluramin (**23a** und **23b**), sondern auch die der *N*-desmethylierten Hauptmetaboliten **22a** und **22b**, namentlich der Norfenfluramine. Sie bestätigten, dass jeweils beide Stereoisomere von Fenfluramin (**23**) und Norfenfluramin (**22**) Substrate des Serotonintransporters (SERT) sind und als Freisetzer von Serotonin fungieren (siehe Tabelle 3 und 4). Weiter konnte gezeigt werden, dass (+)-*S*-Norfenfluramin (**23a**) sowie sein Hauptmetabolit (+)-*S*-Norfenfluramin (**22a**) potente Substrate des Norepinephrintransporters (NET) sind [34]. Die Verabreichung von Fenfluramin (**23**) an Ratten konnte schließlich die synaptischen Konzentrationen von 5-HT, DA und NE erhöhen, wobei dafür primär (+)-*S*-Norfenfluramin (**22a**) verantwortlich ist [34].



22a

(+)-*S*-Norfenfluramin



22b

(-)-*R*-Norfenfluramin

Tabelle 3. EC_{50}-Werte (nM) für Fenfluramin und Norfenfluramin sowie deren Stereoisomere für die Freisetzung von DA, NE und 5-HT (zusammengefasst in [34]).

Nr.	Substanz	[^{3}H]-DA Freisetzung	[^{3}H]-NE Freisetzung	[^{3}H]-5-HT Freisetzung
23	(±)-Fenfluramin	>10000	739	79.3
23a	(+)-*S*-Fenfluramin	>10000	302	51.7
23b	(-)-*R*-Fenfluramin	>10000	>10000	147
22	(±)-Norfenfluramin	1925	168	104
22a	(+)-*S*-Norfenfluramin	924	72.7	59.3
22b	(-)-*R*-Norfenfluramin	>10000	474	287
63	Phentermin	262	39.4	3511

Tabelle 4. K_i-Werte (nM) für Fenfluramin und Norfenfluramin sowie deren Stereoisomere für die Aufnahmehemmung von DA, NE und 5-HT (zusammengefasst in [34]).

Nr.	Substanz	[^{3}H]-DA Aufnahme	[^{3}H]-NE Aufnahme	[^{3}H]-5-HT Aufnahme
23	(±)-Fenfluramin	>20000	1987	269
23a	(+)-*S*-Fenfluramin	>20000	1286	150
23b	(-)-*R*-Fenfluramin	>20000	7187	714
22	(±)-Norfenfluramin	4305	242	480
22a	(+)-*S*-Norfenfluramin	2312	205	214
22b	(-)-*R*-Norfenfluramin	19194	2052	1175
-	Cocain	779	304	478

Tabelle 5. Affinitäten zu den 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren von Fenfluramin und Norfenfluramin sowie deren Stereoisomeren. K_i-Werte in nM [34, 50, 51, 52].

Nr.	Substanz	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin	h5-HT_{2B} K_i [^{3}H]LSD	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin
23	(±)-Fenfluramin	5216	4134	3183
23a	(+)-*S*-Fenfluramin	11107 (2470)[a]	5099 (3920)[b]	6245 (2080)[c]
23b	(-)-*R*-Fenfluramin	5463 (1430)[a]	5713 (680)[b]	3415 (1620)[c]
22	(±)-Norfenfluramin	2316	52.1	557
22a	(+)-*S*-Norfenfluramin	1516 (187)[a]	11.2 (27)[b]	324 (56)[c]
22b	(-)-*R*-Norfenfluramin	3841 (267)[a]	47.8 (65)[b]	814 (99)[c]
63	Phentermin[d]	>10000	>10000	>10000

a) Am [^{125}I]DOI markierten h5-HT_{2A}-Rezeptor [50]. b) Am [^{3}H]LSD markierten h5-HT_{2B}-Rezeptor [50]. c) Am [^{125}I]DOI markierten h5-HT_{2C}-Rezeptor [50]. d) Werte aus [50].

Eine agonistische Stimulation des 5-HT_{2C}-Rezeptors kann ausgenutzt werden, um eine appetithemmende Wirkung zu erzeugen, was auch den Lösungsansatz vieler neuer entwi-

ckelter Wirkstoffe darstellt (siehe Exkurs Anorektika). Dieser Rezeptortyp kann für das Auftreten von Herzklappenfehlern (VHD, engl. *valvular heart disease*) ausgeschlossen werden, da nur wenige dieser Rezeptoren in Herzklappen exprimiert sind [50]. Das Problem, das mit Fenfluramin (**23**) auftritt, liegt in der Fähigkeit seiner Hauptmetaboliten, zusätzlich an den 5-HT_{2B}-Rezeptor zu binden und diesen zu aktivieren: Das Agonisieren des 5-HT_{2B}-Rezeptors wird u.a. für die VHD verantwortlich gemacht. Heute werden Anstrengungen unternommen, selektive 5-HT_{2C}-Agonisten zu entwickeln, welche die gewünschte anorektische Wirkung zeigen, ohne dabei den 5-HT_{2B}-Rezeptor zu aktivieren. Die Aktivierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors kann auch die Plasma-5-HT-Levels erhöhen [98] und dadurch möglicherweise eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) bewirken.

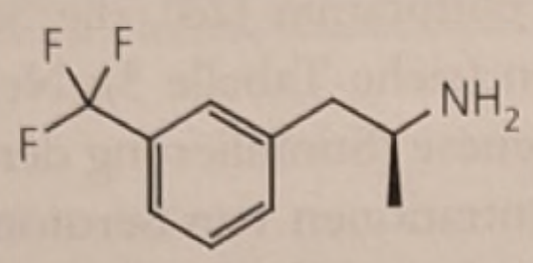
Ein weiteres Problem ist die Fähigkeit von Fenfluramin (**23**), die Serotonin-Konzentrationen durch Freisetzung im Plasma zu erhöhen (siehe Tabelle 3): Nebst vielen anderen Eigenschaften vermag Serotonin auch eine Mitogenese (Stimulierung der Zellteilung) sowie Vasokonstriktion zu erzeugen. Veränderte Konzentrationen von Serotonin im Blut sind in die Pathogenese von VHD sowie primärer pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) involviert (zusammengefasst in [44]). Die Verabreichung von Fenfluramin (**23**) an Ratten vermochte zwar die 5-HT-Konzentrationen im Blut nicht derart zu erhöhen, dass eine Kontraktion der pulmonalen Arterien erfolgte, jedoch lagen sie genügend hoch, um eine Mitogenese in den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien zu erzeugen [44].

Diese beiden Faktoren – Aktivierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors → VHD, und Erhöhung der 5-HT-Konzentrationen im Blut → PAH – könnten schließlich dazu geführt haben, dass Fenfluramin (**23**) dieses Nebenwirkungsprofil zeigt (für Untersuchungen zu PAH und SERT-Substrate siehe Kapitel 3.12.3). In Experimenten mit Ratten konnte zudem gezeigt werden, dass wiederholtes Verabreichen von (+)-*S*-Fenfluramin (**23a**) eine langanhaltende Erschöpfung der Serotoninkonzentrationen im Hirngewebe erzeugt [43].

In den 1980er Jahren konnte gezeigt werden, dass vor allem die *S*-Form für die anorektische- und die *R*-Form für die sedierende Wirkung verantwortlich ist [53]. Das racemische Fenfluramin erhielt von der FDA 1973 die Zulassung als Anorektikum (Pondimin® und Ponderax®), und das *S*-Enantiomer war ab 1996 unter dem Namen Redux® auf dem Markt; beide wurden 1997 aufgrund der starken Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen (siehe auch Exkurs Anorektika).

Episoden mit starken Nebenwirkungen von Anorektika des Phenethylamin-Typs haben sich mehrmals wiederholt (siehe Methamphetamin, Aminorex, Phenmetrazin, Phendimetrazin, Fenfluramin, Sibutramin), und alle bis auf Phentermin (**63**) mussten wieder vom Markt genommen werden. Obschon einige Neuentwicklungen im Gange sind und man sehr minuziös zu verhindern versucht, dass diese Moleküle Agonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors (→ VHD) oder Substrate des Serotonintransporters SERT (→ PAH) sind, stellt sich auch aufgrund anderer Nebenwirkungen (siehe Sibutramin) die grundsätzliche Frage, ob das über Jahrtausende auf genetischer Basis evolutionär ausgeklügelte System zur Aufrechterhaltung des Hungers einfach durch ein Molekül ausgeschaltet werden kann. Bis zur Industrialisierung war auch für die heutige Erste Welt kein Überfluss an Nahrungsmitteln vorhanden, und der Hunger war schließlich einer der lebenserhaltenden Triebe. Ob das Überlisten des Hungergefühls durch einen Wirkstoff nachhaltiger ist als eine Ernährungsumstellung und sportliche Aktivität darf im Interesse der Gesundheit nicht durch die chemischen Industrien beantwortet werden. Weitere Diskussion siehe Exkurs Anorektika.

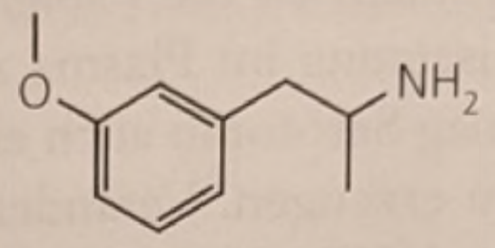
Zum Schluss sei auf die folgende interessante Sachlage hingewiesen. Um hohe Affinitäten zu 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren zu erlangen, erwiesen sich MeO-Gruppen in Phenylalkylaminen allgemein als sehr wichtig (Ausnahmen und detaillierte Erklärung siehe Kapitel 6.3.5, 7.2.1, 7.3.4, 8.5.1, 8.5.21 und 8.5.22). Man würde demnach für Norfenfluramin eine tiefere Affinität zu den HT_{2A}- sowie HT_{2C}-Rezeptoren als für 3-Methoxyamphetamin (**3**) erwarten. Interessanterweise ist das Gegenteil der Fall, und dies lässt erneut die Frage nach der besonderen Eigenschaft der F_3C-Gruppe aufkommen (Affinitäten für **22a** und **3** aus antagonistischem Markieren; Werte aus [51] und [15]). Bis anhin ist kein 2,4,5-trisubstituiertes Phenylalkylamin (siehe Kapitel 8.5) mit einer 2- oder 5-F_3C-Gruppe bekannt.



22a

(+)-*S*-Norfenfluramin

K_i (r5-HT_{2A}) = 1516nM
K_i (h5-HT_{2B}) = 11.2nM
K_i (r5-HT_{2C}) = 324nM



3

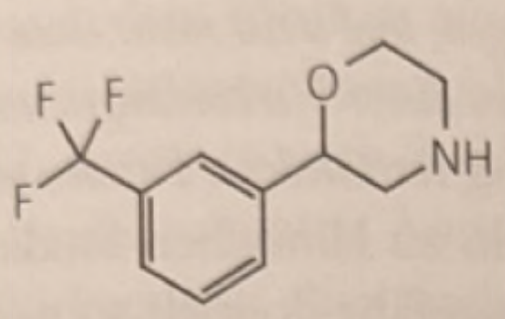
3-MA

K_i (r5-HT_{2A}) >10000nM
K_i (r5-HT_{2B}) = ?
K_i (r5-HT_{2C}) >10000nM

6.2.2.3. Der 5-HT_{2C}-Rezeptor und die Nahrungsaufnahme

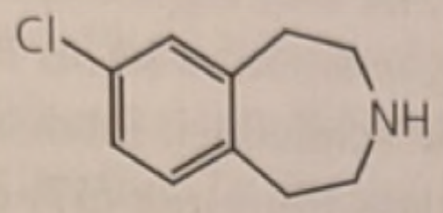
Der 5-HT_{2C}-Rezeptor wurde 1984 aus Bindungsstudien mit Radioliganden identifiziert (zusammengefasst in [54]). Die Expression dieses Rezeptors findet in verschiedenen Hirnregionen statt, und eine 5-HT_{2C}-Rezeptoraktivierung mit dem (natürlichen) Liganden Serotonin moduliert die Dopaminausschüttung in anderen Hirnbereichen [55].

Man geht heute davon aus, dass die 5-HT_{2C}-Rezeptoren in der serotonergen Kontrolle der Appetitregulierung eine zentrale Rolle spielen. Mäusen, denen man künstlich die 5-HT_{2C}-Rezeptoren ausgeschaltet hat (*knock out*) wurden fettleibig. Die Wissenschaft und die Pharmaforschung versuchen Fettleibigkeit durch das selektive Aktivieren (Agonisieren) des Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptors zu behandeln. Solche Moleküle, darunter einige mit struktureller Verwandtschaft zu Fenfluramin (Strukturen **47**-**55**) wurden 2006 von *Nilsson* zusammengefasst [54]. Das (+)-Enantiomer von 1841 CERM (**47**) zeigt eine hohe Affinität am 5-HT_{2C}-Rezeptor und eine 40-fache Selektivität gegenüber dem 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die Verbindung **48** zeigte eine anorektische Wirkung im Tiermodell und wurde zu diesem Zweck bereits in den 1970er Jahren von der Firma *Ciba* patentiert. Bei neueren Untersuchungen erwies sich **48** als wirksamer, selektiver 5-HT_{2C}-Rezeptoragonist (K_i 5-HT_{2C}= 12nM, K_i 5-HT_{2B}= 1000nM). Strukturell ähnlich, aber klinisch fortgeschrittener präsentierte *Arena Pharmaceuticals* den Antiadipositas-Kandidat Lorcaserin (Belviq®, APD-356, **49**) [56]. Mit diesem selektiven 5-HT_{2C}-Rezeptoragonisten erhielt im Jahre 2012 erstmals seit 13 Jahren wieder ein Anorektikum eine Zulassung in den USA [97].

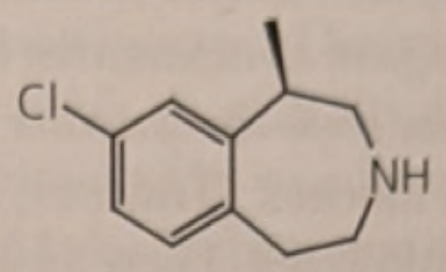


47

1841 CERM

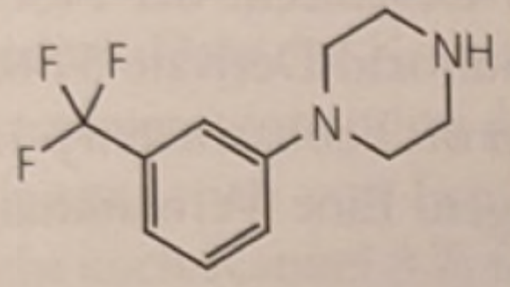


48

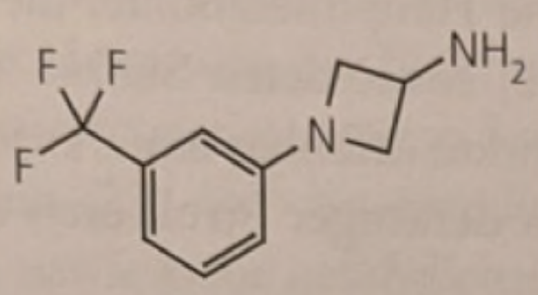


49

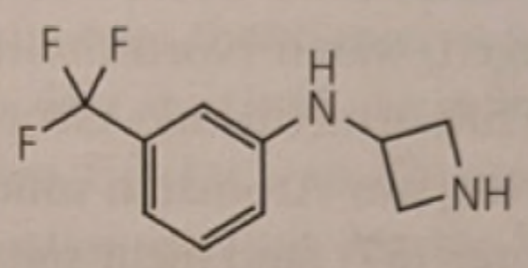
Lorcaserin



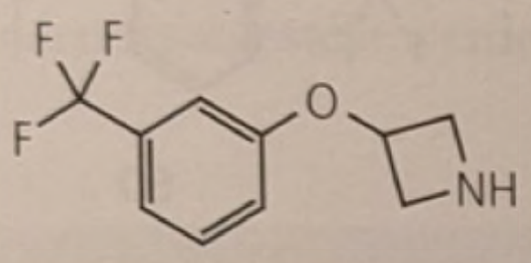
50



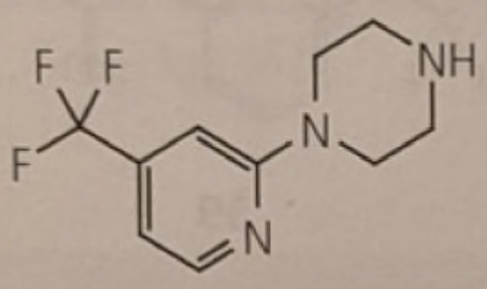
51



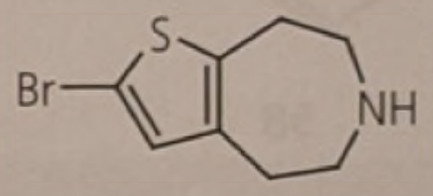
52



53



54

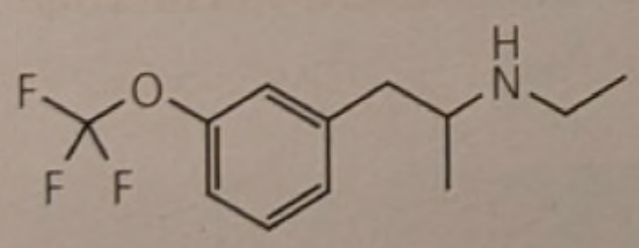


55

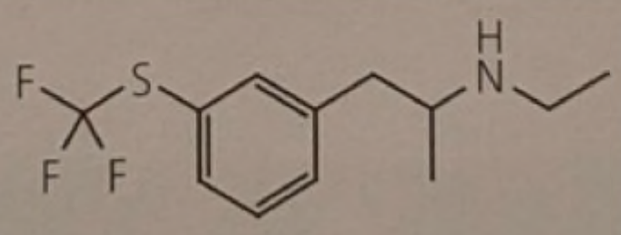
6.2.2.4. Weitere strukturelle Ableitungen von Fenfluramin

Nebst den soeben gezeigten Strukturen **47**-**55** sollen einige Derivate etwas detaillierter betrachtet werden.

Die folgenden strukturellen Fenfluramin-Weiterentwicklungen, **56** und **57**, wurden 1973 in einem Patent erwähnt und biologisch untersucht [21]. Sie tragen im Vergleich zum Fenfluramin (**23**) ein *O*- oder *S*-Atom zwischen dem Arylring und der Trifluormethylgruppe.



56

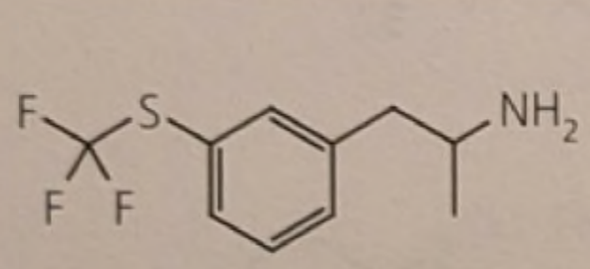


57

Flutiorex (Triflorex)

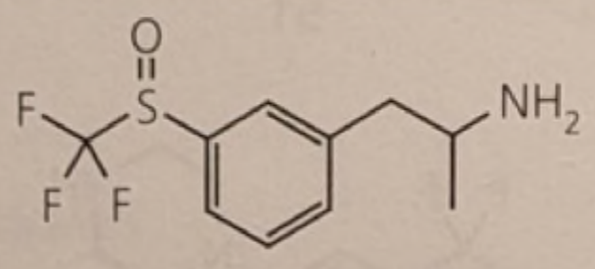
Die Erfinder attestieren, nebst der appetitzügelnden Wirkung, das Fehlen relevanter Nebenwirkungen; eine stimulierende zentrale Aktivität, kardiovaskuläre Effekte wie Tachykardie oder die Erhöhung des arteriellen Druckes wurden nicht beobachtet [21]. Gemäß der Patentschrift liegt der DA_{50}-Wert (die benötigte Menge der untersuchten Substanz um die Nahrungsaufnahme um 50% zu verringern) für racemisches Fenfluramin (**23**) bei 10mg/kg, während die racemische Schwefelverbindung **57** als doppelt so aktiv (4.5mg/kg) beschrieben wird. Für die Aktivität waren vor allem die *S*-Isomere verantwortlich. Die Erfinder bilanzie-

ren: „*(...) die Toxizität ist der von Fenfluramin ähnlich, oder leicht unterlegen, und weist somit einen wesentlich günstigeren therapeutischen Index auf. Alle diese Eigenschaften verleihen dieser Verbindungen und deren Salzen eine große therapeutische Bedeutung, insbesondere bei der Behandlung verschiedener Formen von Fettsucht.*“ Flutiorex (Triflorex, **57**) wurde schließlich intensiv bis hin zu klinischen Studien untersucht [57, 58]. Diese bestätigten, dass Flutiorex (**57**) einen ungefähr doppelt so potenten anorektischen Effekt wie Fenfluramin (**23**) hat. Flutiorex (**57**) erzeugte aber eine α-adrenerge Stimulierung (Erhöhung des systolischen Blutdrucks, Erweiterung des Pupillendurchmessers [= Mydriasis]) sowie eine ZNS-Stimulierung, ohne dabei jedoch die psychomotorische Koordination zu beeinflussen. Die Hauptmetabolite, die vom Geschlecht der Probanden abhingen, waren Nortrifluorex (**58**) sowie deren Sulfon- und Sulfoxid-Derivate **59**-**60** [59]. Die Trifluormethylthio-Gruppe wirkte offenbar einer ansonsten oft beobachteten *p*-Hydroxylierung am Aromaten innerhalb derartiger Strukturen entgegen. Eine Vermarktung von Flutiorex (**57**) fand nicht statt.

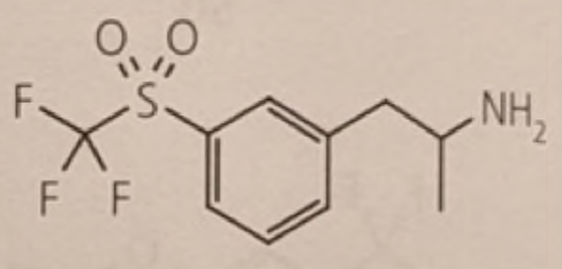


58

Norflutiorex



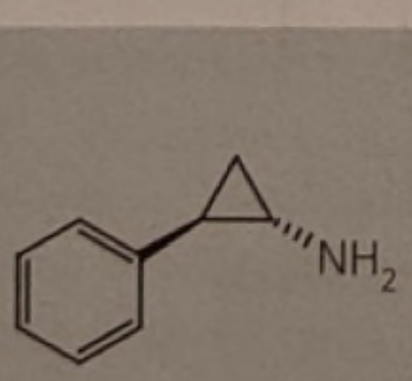
59



60

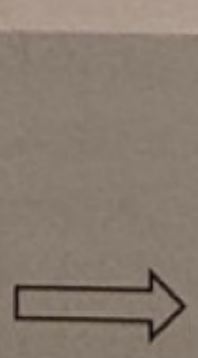
Parallel zu den hungerhemmenden Derivaten wurden in den 1960er Jahren Phenethylamine für andere Indikationen profiliert. Als Teil einer Studie überprüften *Kaiser* et al. unterschiedliche Cyclopropylamine auf ihre Fähigkeit hin, die Monoaminoxidase (MAO) zu hemmen (siehe auch Exkurs Aminoxidasen) [60]. Tranylcypromin (**61**, siehe Kapitel 3.11) ist ein potenter MAO-Inhibitor und diente als Leitstruktur zu neuen Verbindungen. Zunächst wurde die Cyclopropyl-Einheit wie in Benzylcyclopropylamin (**62**) (Abb. 2, siehe auch Kapitel 3.11) gezeigt eingebaut.

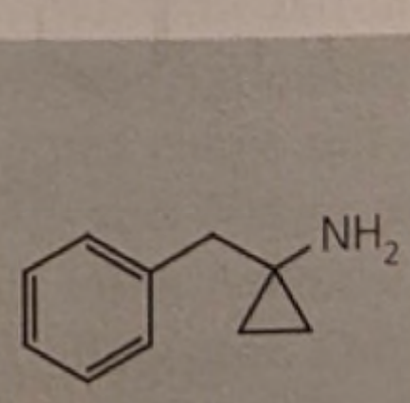
Bei den pharmakologischen Untersuchungen wirkte diese Substanz nicht als MAO-Hemmer, sondern reduzierte die Futteraufnahme in den Versuchstieren [60]. Naheliegend ist die strukturelle Verwandtschaft zum potenten Anorektikum Phentermin (**63**), und die



61

Tranylcypromin





62

Benzylcyclopropylamin

Abb. 2. Im Rahmen der Suche nach Monoaminoxidase-Inhibitoren wurde ausgehend von Tranylcypromin (**61**) auch das Derivat **62** untersucht – dieses erwies sich in Versuchstieren jedoch als hungerunterdrückendes Mittel [60].

Frage nach dem Einfluss einer Substitution am aromatischen Ring rückte ins Zentrum [61]. *Kaiser* et al. untersuchten schließlich eine Reihe von verschieden substituierten Derivaten des Typs **62**, darunter auch 3-substituierte Phenylalkylamine wie **64** (Abb. 3) [61]. Strukturelemente beider potenten Anorektika (Phentermin (**63**) und Fenfluramin (**23**)) wurden vereint, ohne Wirkverlust; aber auch ohne Gewinn. In Ratten hemmte **64** die Nahrungsaufnahme gleich stark wie Fenfluramin (**23**) [61].

Interessanterweise ist bis heute das direkte strukturelle Verschmelzen der beiden Anorektika Phentermin (**63**) und Fenfluramin (**23**) zu „Phenflutermin" (**65**) in der Literatur nicht beschrieben. Dass das Konzept der Hemmung der Nahrungsaufnahme funktionieren könnte, untermauern zumindest die *In-vivo*-Experimente mit Struktur **64**. Ob mit **65** die sedierenden Eigenschaften von Fenfluramin (**23**) und die stimulierenden Effekte von Phentermin (**63**, siehe auch Kapitel 3.7) fehlen sowie keine gefährlichen Interaktionen mit den für VHD oder PAH verantwortlichen Targets erfolgen, müsste minuziös abgeklärt werden. Hingegen wurde das *N*-unsubstituierte Analog von **65** zusammen mit anderen Strukturen in einer Patentschrift erwähnt und seine anorektische Wirkung konnte in Ratten und noch ausgeprägter in Hunden festegestellt werden (i.p., 5mg/kg) [62].

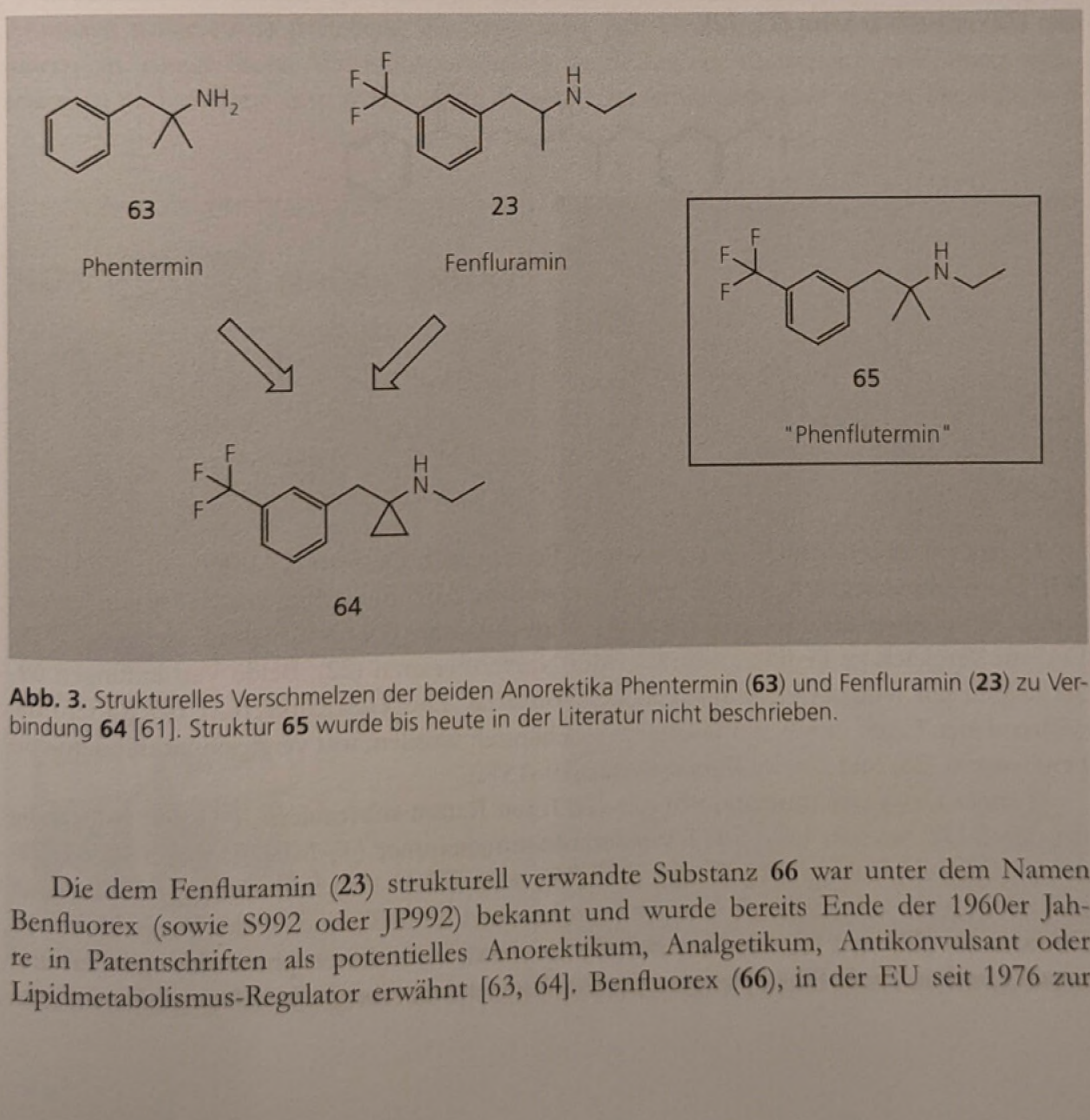


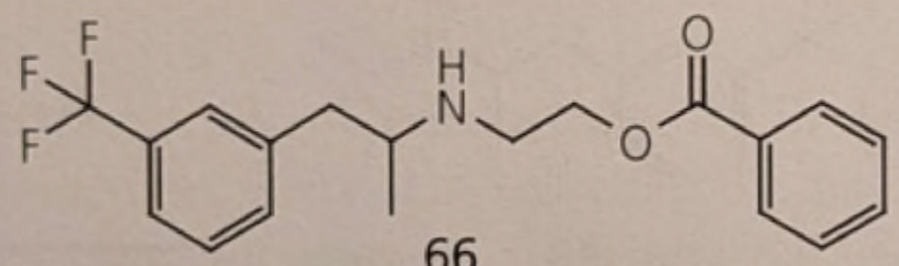
Abb. 3. Strukturelles Verschmelzen der beiden Anorektika Phentermin (**63**) und Fenfluramin (**23**) zu Verbindung **64** [61]. Struktur **65** wurde bis heute in der Literatur nicht beschrieben.

Die dem Fenfluramin (**23**) strukturell verwandte Substanz **66** war unter dem Namen Benfluorex (sowie S992 oder JP992) bekannt und wurde bereits Ende der 1960er Jahre in Patentschriften als potentielles Anorektikum, Analgetikum, Antikonvulsant oder Lipidmetabolismus-Regulator erwähnt [63, 64]. Benfluorex (**66**), in der EU seit 1976 zur

Behandlung von Hypertriglyceridämie und Diabetes mit Übergewicht als Anorektikum zugelassen, wird heute nicht mehr verschrieben. Die *European Medicines Agency* (EMA) empfahl 2009 die Rücknahme aller Medikamente mit dem Wirkstoff Benfluorex, weil die Risiken, besonders das Risiko der Herzklappenerkrankung, grösser als ihr Nutzen ist [65].

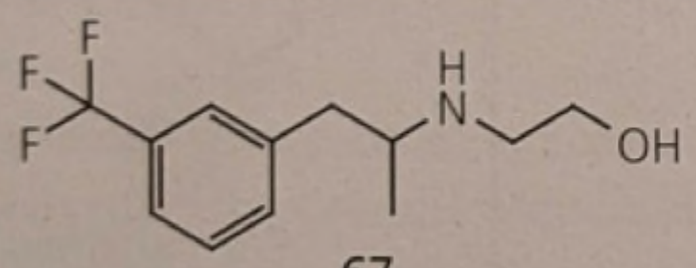
Benfluorex (**66**) hat einen direkten Einfluss auf den Fettstoffwechsel [66]. Es wurde gezeigt, dass Benfluorex (**66**) die Sensitivität gegenüber Insulin erhöht und eine Senkung von Blutzucker, Triglycerid- und Cholesterinspiegel bewirkt (zusammengefasst in [67]). Es wird demnach ein multifaktorialer Wirkmechanismus angenommen. Gleichzeitig wird aber auch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme beobachtet.

Die nahe strukturelle Verwandtschaft von Benfluorex (**66**) mit dem gesundheitsgefährdenden Fenfluramin (**23**) lässt die Frage nach vergleichbaren Nebenwirkungen entstehen. Im Jahre 2003 berichten spanische Kardiologen vom ersten Fall eines Herzklappendefekts (VHD) einer 50-jährigen Frau, die nach einjähriger Therapie mit Benfluorex (**66**) dasselbe Krankheitsbild zeigte, wie es von Fenfluramin bekannt ist [68]. Ein weiterer Fall wurde im Jahr 2006 bekannt [69]. Drei Jahre später werden fünf Fälle von PAH sowie einem VHD dokumentiert, die Benfluorex (**66**) als Ursache festhalten [70]. Die Empfehlung, Benfluorex (**66**) vom Markt zurückzuziehen, kann nicht als überraschend bezeichnet werden. Bereits Anfang der 1970er Jahre konnte in menschlichen Probanden gezeigt werden, dass nebst den Hauptmetaboliten **67** und **68** auch das nach heutiger Kenntnis problematische Norfenfluramin (**22**) entstehen kann [71, 72].

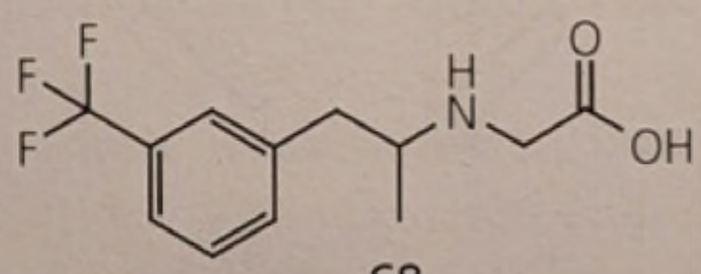


66

Benfluorex



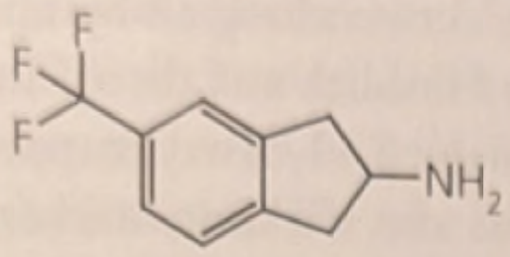
67



68

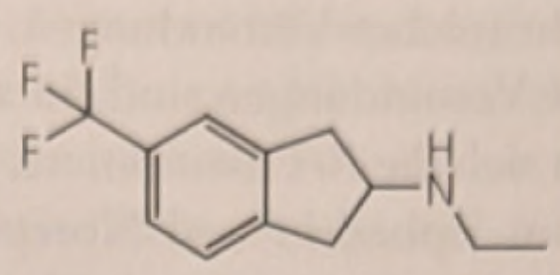
Cozzi et al. untersuchten die cyclisierten Fenfluramin Derivate TAI (**69**) und ETAI (**70**) [73]. Die Verbindungen hemmten die synaptosomale Akkumulierung von Serotonin, jedoch waren sie weniger effektiv bezüglich der Katecholamin-Wiederaufnahmehemmung (NE, DA) im Vergleich zu Fenfluramin (**23**) oder Norfenfluramin (**22**). Beide Verbindungen **69**-**70** zeigten ein reduziertes neurotoxisches Potenzial. Der Gewichtsverlust bei Ratten, die während vier Tagen mit diesen Substanzen behandelt wurden, war vergleichbar mit dem von Fenfluramin (**23**) und Norfenfluramin (**22**) (10–15%).

In einer Drug-Discrimination-Studie (DD) mit Ratten substituierte TAI (**69**) vollständig für den 5-HT-Releaser bzw. 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (+)-MBDB, wobei ETAI (**70**) nur partiell substituierte [73]. Weder TAI (**69**) noch ETAI (**70**) konnten (+)-Amphetamin im DD-Versuch mimetisieren. Die Autoren betonen schließlich, dass der Ringschluss von Fenfluramin (**23**) und Norfenfluramin (**22**) zu einem veränderten pharmakologischen und neurotoxischen Profil führt, die anorektische Wirksamkeit aber beibehalten wird.



69

TAI



70

ETAI

6.2.3. Weitere 3-substituierte Phenylalkylamine

Die im Anschluss präsentierten Substanzen werden nur kurz erläutert; Sie wurden aufgrund ihrer etwas differenzierten Struktur nicht in der Tabelle 1 aufgenommen.

6.2.3.1. Adrenerge Verbindungen

Auffallend oft wurden Verbindungen mit einer OH-Funktionalität in der 3-Position am Aromaten sowie sowie β-Stellung der Seitenkette auf Veränderungen des Blutdruckes hin untersucht. Einige dieser Verbindungen haben die Stufen der klinischen Entwicklung abgeschlossen und sind auf dem Markt (Abb. 4); einige verschwanden auch wieder. Die Tabelle 6

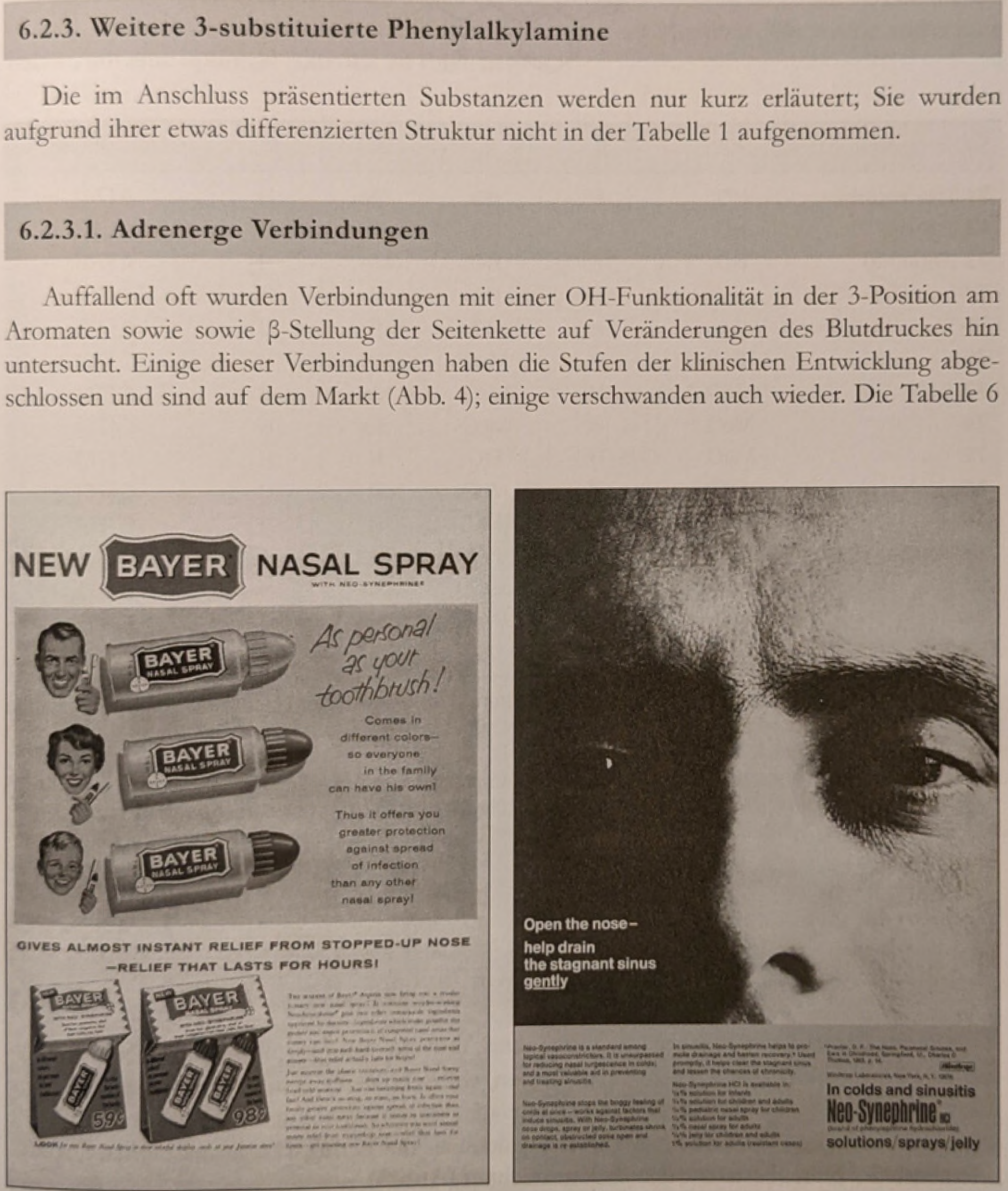
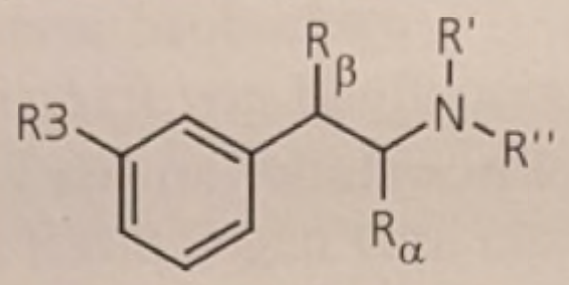


Abb. 4. Werbung für Nasensprays mit Neo-Synephrin® (Phenylephrin, **71**) (l:*Bayer*, 1958, r: *Winthrop*, 1965).

zeigt eine Übersicht solcher Verbindungen, die meist Verwendung als Sympathimometika gefunden haben. Die Verbindungen sind chiral, und im Hinblick auf die Affinität zu Adrenorezeptoren erwiesen sich die *R*-Enantiomere, bei denen die β-Hydroxygruppe dieselbe Stellung einnimmt wie beim Ephedrin und Norephedrin, als die wirkungsstärkeren (=Eutomere). Vergleiche auch die Abschnitte über β-Blocker im Kapitel 6.1.2, 6.3.9 oder 7.6.

Tabelle 6. Übersicht einiger β,3-substituierter Phenylalkylamine



Substanz-Nr.	R3	R_α	R_β	R'	R''	Untersuchungen
71 (Phenylephrin)	HO	H	HO	Me	H	A [74]
72 (Etilefrin)	HO	H	HO	Et	H	A [74]
73 (Oxilofrin)	HO	Me	HO	Me	H	A [74]
74	F	H	HO	H	H	B [75]
75	Br	H	HO	H	H	B [75]
76	MeO	H	MeO	H	H	C [76]
77	MeO	H	MeO	Me	H	C [76]
78	MeO	H	MeO	Bu	H	C [76]
79	MeO	H	EtO	H	H	C [76]
80	EtO	H	MeO	H	H	C [76]
81	EtO	H	EtO	H	H	C [76]
82 (Amidefrin)	$MeSO_2NH$	H	HO	Me	H	D [74]
83	HO	H	vinyl	H	H	E [77]
84	HO	H	ethynyl	H	H	E [77]
85	F, MeO, CF_3	Allyl	H	H, Me	H, Me	F [78]

A: Stimulierung von alpha- und beta-Adrenozeptoren. (Nach oraler Applikation (5–10mg) anhaltende Blutdruckerhöhung durch periphere Vasokonstriktion); B: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen; Interaktion mit Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase (PNMT); C: Werden die beiden OH-Funktionen alkyliert, senken die Verbindungen den Blutdruck von anästhesierten Katzen; D: Abschwellung der Nasenschleimhaut; E: Als Dopamin-β-hydroxylaseinhibitoren untersucht, um kardiovaskuläre Agenzien zu finden; F: Aletamin-Analoga, Synthese, analgetische, antihypertensive Aktivität untersucht (keine signifikante Verbesserung).

6.2.3.2. Schlanke Moleküle imitieren Morphin

Mit der Absicht, die gewünschte biologische Aktivität von Morphin (**86**) aufrechtzuerhalten, dessen Grundgerüst aber zu vereinfachen, wurden die Verbindungen **87**-**88** und deren Methoxy-Vorstufen synthetisiert und auf ihre analgetische Wirkung hin untersucht [79]. Die schmerzausschaltende Wirkung erwies sich jedoch als nur gering. Die gemeinsamen Strukturelemente der Seitenkette wurden dick gezeichnet (Abb. 5).

In strukturell überzeugender Analogie zum Morphingerüst zeigt Tramadol (**89**) eine an-

algetische Wirkung und schaffte den Sprung als Schmerzstillmittel auf den Markt [45, 74, 80]. Tramadol greift einerseits in den neuronalen 5-HT- und NE-Haushalt ein und ist andererseits ein partieller μ, δ und κ-Opioidagonist, der 10% der Potenz von Morphin aufweist. Der *O*-Desmethyl-Metabolit **90** hat eine ca. 200-mal höhere Affinität als Tramadol (**89**), so dass Tramadol, wie auch Codein, als Prodrug gesehen werden müssen.

Bemerkenswert ist, wie stark die Gruppe von *Pecherer* in den 1960er Jahren mit den Substanzen **87** und **88** an einer wirksamen Struktur lagen [79]. Trotz der kreativen Idee, das Morphingerüst zu vereinfachen, verfehlten sie das Ziel knapp. Eine interessante und sehr verwandte Neuentwicklung ist Tapentadol (**91**) [81]. Vergleicht man die chemische Struktur mit der von Morphin (**86**) so erkennt man einige Übereinstimmungen (Abb. 5). Die Stereochemie der beiden chiralen Zentren ([1*R*,2*R*]) in Bezug zu Morphin (**86**) wurde aufrechterhalten, um eine optimale Aktivität zu erreichen.

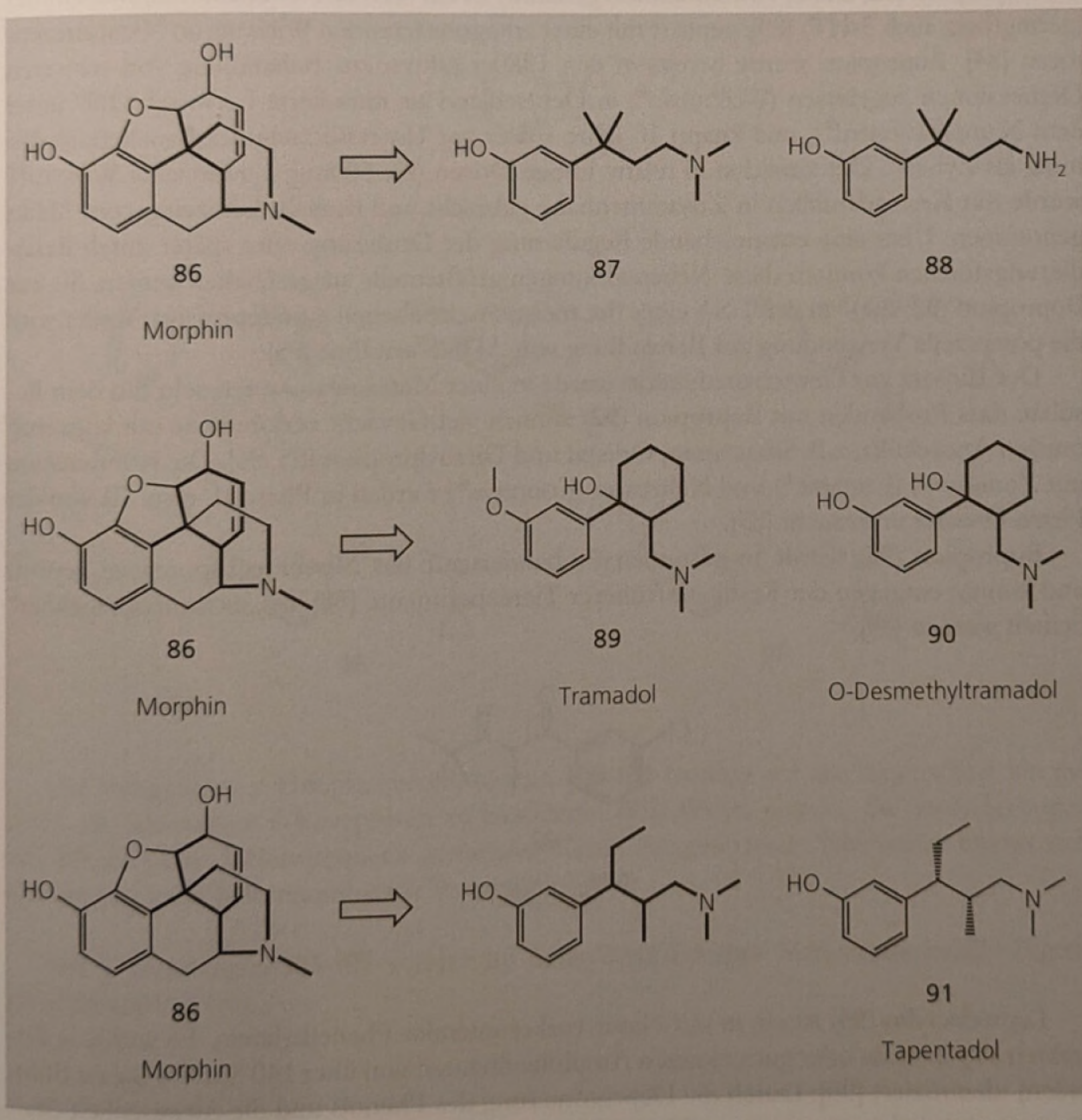


Abb. 5. Diverse strukturelle Vereinfachungen des Morphingerüsts bei Erhaltung der schmerzlindernden Eigenschaften. Fett hervorgehoben sind die beibehaltenen Strukturelemente (ohne Arylring).

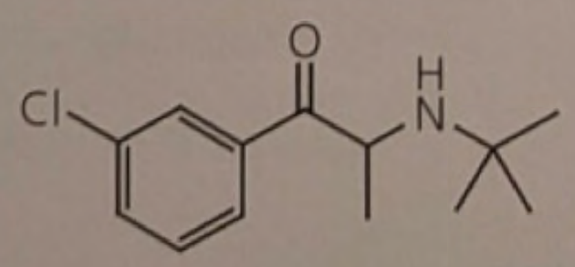
Tapentadol (**91**) kann als Weiterentwicklung oder auch Vereinfachung von Tramadol (**89**) betrachtet werden und wurde in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht [81]. Tapentadol (**91**) ist ein zentrales Analgetikum mit zweifacher Wirkung: Einerseits agiert es als Agonist am μ-Opioid-Rezeptor und andererseits als NE-Wiederaufnahme-Hemmer. Die Wirkungsstärke soll zwischen der von Morphin (**86**) und Tramadol (**89**) liegen. Tapentadol (**91**) ist innerhalb seiner strukturellen Klasse das erste neue Medikament seit mehr als 25 Jahren [82]. Es wurde 2009 von der FDA zugelassen und wird als Nucynta® vertrieben.

6.2.3.3. Verschiedenes

Bupropion (**92**, früher Amfebutamon genannt) ist ein NE/DA-Wiederaufnahmehemmer (geringfügig auch 5-HT) [83], gepaart mit einer antagonisierenden Wirkung an Nicotinrezeptoren [84]. Bupropion wurde bereits in den 1980er Jahren zur Behandlung von schweren Depressionen zugelassen (Wellbutrin®; in Deutschland als retardierte Form seit 2007 unter dem Namen Elontril®), und knapp 10 Jahre später zur Unterstützung der Raucherentwöhnung als Zyban®. Der zunächst in relativ hohen Dosen (bis 600mg) verabreichte Wirkstoff wurde mit Krampfanfällen in Zusammenhang gebracht und deshalb kurzzeitig vom Markt genommen. Über eine entsprechende Regulierung der Dosierung oder später durch Retardierungsformen konnten diese Nebenwirkungen größtenteils ausgeschaltet werden. So war Bupropion (**92**) 2007 in den USA eines der meistverschriebenen Antidepressiva. Weiter wird die potenzielle Verwendung zur Behandlung von ADHS erwähnt [83].

Der Einsatz zur Gewichtsreduktion wurde in einer Metaanalyse untersucht mit dem Resultat, dass Probanden mit Bupropion (**92**) ähnlich viel Gewicht verloren wie mit konventionellen Anorektika, z.B. Sibutramin, Orlistat und Diethylpropion [85, 86]. Die Kombination mit Zonisamid (Empatic®) und Naltrexon (Contrave®) werden in Phase II, resp. III von der Firma *Orexigen* untersucht [87].

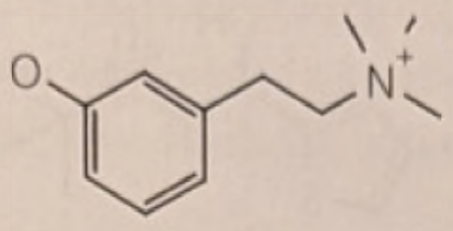
Bupropion (**92**) wurde in gesunden Probanden auf das Missbrauchspotenzial geprüft und konnte entgegen der Resultate früherer Tierexperimente [88] als „nichtmissbrauchbar" betitelt werden [89].



92

Bupropion

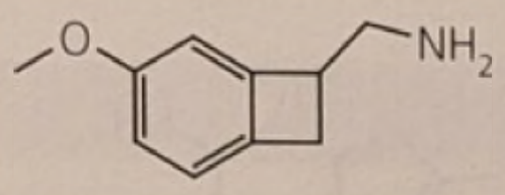
Leptodactylin (**93**) ist ein in der Natur vorkommendes Phenethylamin. Es wurde in Extrakten aus frischen oder getrockneten Amphibienhäuten von über 140 Spezies (keine Bufoniden) identifiziert [90]. Durch die Deprotonierung des Phenols und die Anwesenheit eines permanent geladenen, quartären Stickstoffs entsteht während der Extraktion das beschriebene Zwitterion.



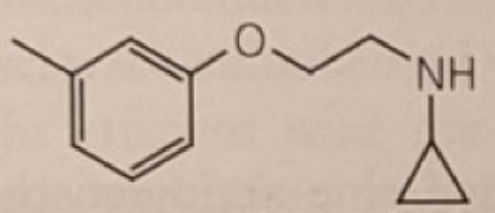
93

Leptodactylin

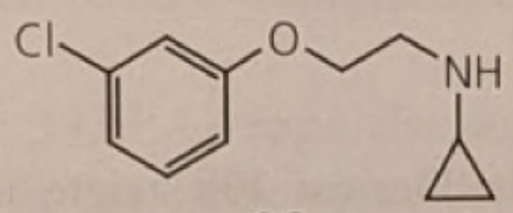
Cyclobutenartige Phenetylaminstrukturen wurden in einer Patentschrift synthetisch beschrieben, darunter wird auch die Verbindung **94** erwähnt [91]. Die Phenoxyverbindungen **95**-**99** wurden als MAO-Hemmer untersucht [92].



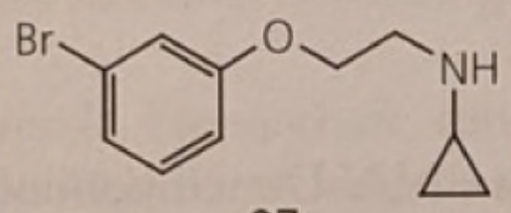
94



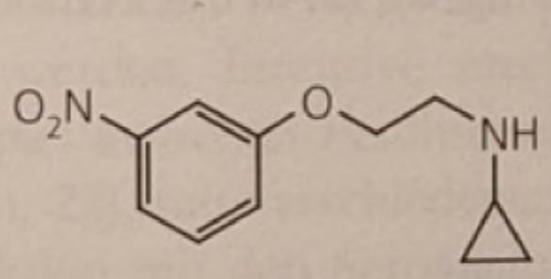
95



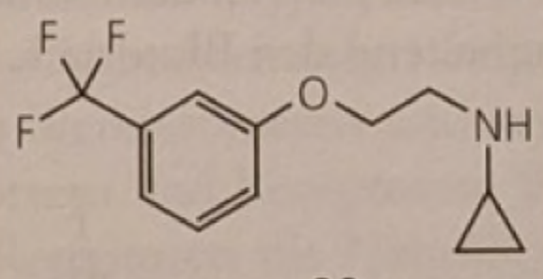
96



97



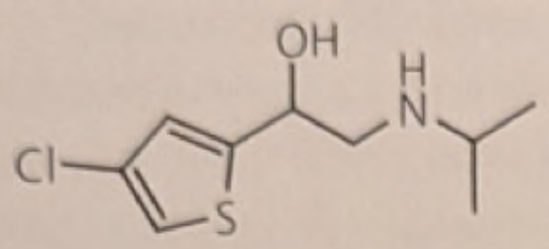
98



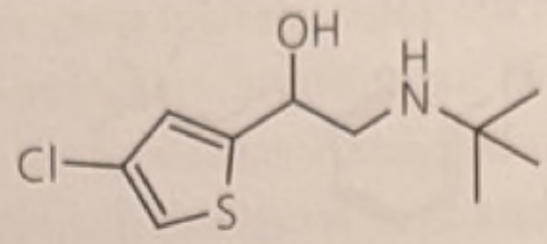
99

Die halogenierten Thiophenverbindungen **100**-**103** wurden auf die Eigenschaft hin geprüft, die adrenergen β-Rezeptoren zu blockieren [93]. Weiter wurden die Veränderungen auf Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Keine der getesteten Substanzen erwies sich effizienter als die Referenzsubstanz Propranolol (**104**).

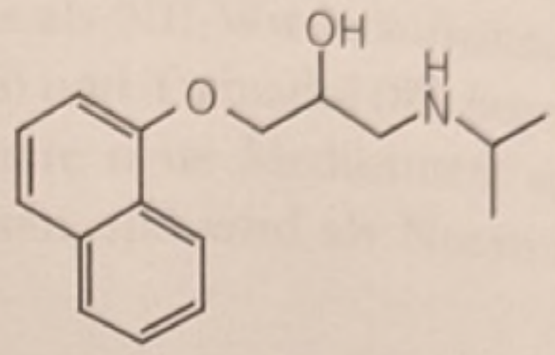
Die Verbindungen **105**-**107** wurden im Jahre 2005 auf ihre MAO-hemmenden Eigenschaften geprüft [94].



100

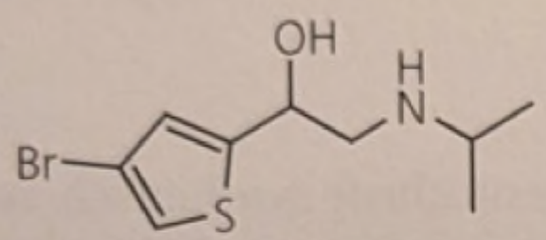


101

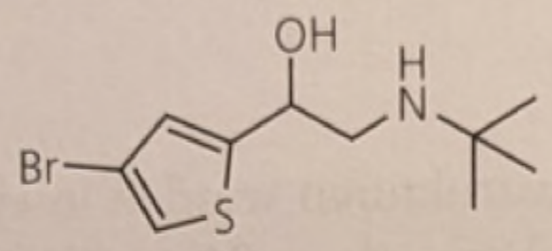


104

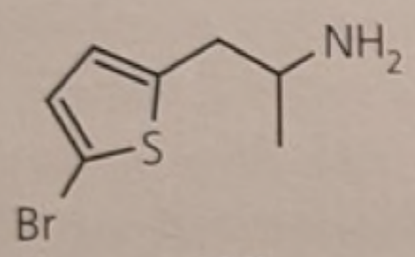
Propranolol



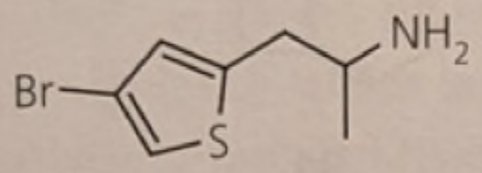
102



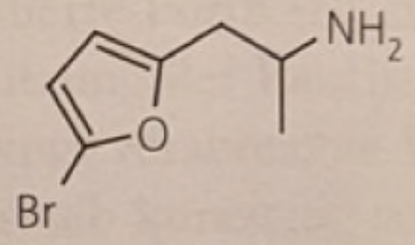
103



105

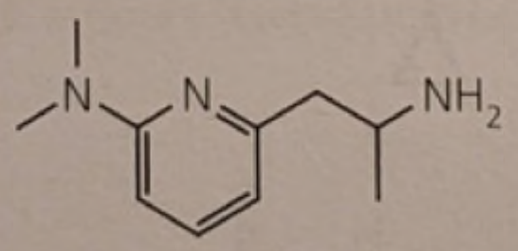


106



107

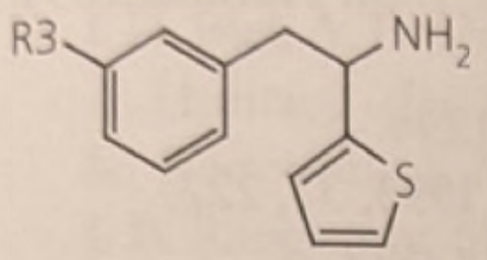
Das *N*,*N*-Dimethylaminopyridyl-Derivat **108** zeigte in Ratten eine antipyretische, analgetische und eine antiphlogistische Wirkung bei oralen Dosierungen von 25, 50 und 100mg/kg, wobei ab 50mg/kg eine leichte und bei 100mg/kg eine ausgeprägte ZNS-Stimulation beobachtet wurde [95]. Zudem senkte es bei 5mg/kg i.v. in mit Pentobarbital anästhesierten Hunden anhaltend den Blutdruck.



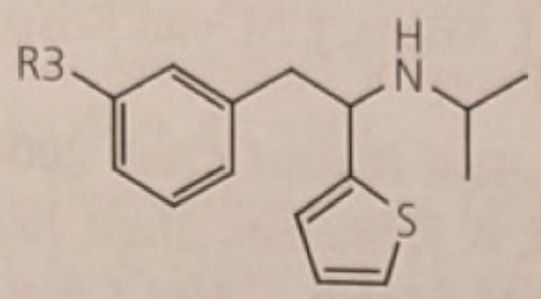
108

Mrongovius et al. untersuchten diverse 3-substituierte Verbindungen des Typs **109** und **110** (R= F, Cl, Me, MeO, F_3C). Manche zeigten im Versuchstier eine hungerunterdrückende Wirkung, und zum Teil war diese begleitet von einer mäßig erhöhten bis starken Stimulation der motorischen Aktivität [96]. Einige vermochten diese aber auch zu senken. Es ist zu bemerken, dass die effektive Dosierung rund das 3- bis 4-fache von derjenigen von Amphetamin betrug. Augenfällig ist die Ähnlichkeit zu Lefetamin (**111**), das an Opioidrezeptoren bindet und bei simultaner Aufnahmehemmung von Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE) stimulatorisch und analgetisch wirkt (siehe Kapitel 3.6). Nach seiner Entwicklung in den 1940er Jahren gelangte Lefetamin (**111**) vor allem in Japan in den 1950er Jahren auch auf den

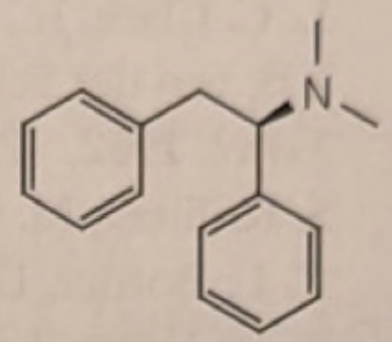
illegalen Markt. Da sich Benzen oft bioisoster durch Thiophen ersetzen lässt (siehe Exkurs Bioisosterie, sowie Kapitel 4.3), kann spekuliert werden, dass Verbindungen des Typs **109**, mit zweifach methyliertem Stickstoff, sehr ähnliche pharmakologische Eigenschaften haben, wie das Lefetamin (**111**) selbst.



109



110



111

Lefetamin

Zusammenfassung

Die Wahl des Substituenten in der Metaposition hat einen wichtigen Einfluss auf die pharmakologischen Eigenschaften. Eine 3-MeO-Gruppe am Amphetamingerüst liefert 3-MA (**3**), das weder zu den 5-HT_{2A}- noch zu den 5-HT_{2C}-Rezeptoren affin ist und auch keine stimulierenden Eigenschaften besitzt, während mTAP (**20**) mit einer 3-Methylgruppe noch schwach stimulierend wirkt.

Sehr effizient wird mit einer 3-CF_3-Gruppe die stimulierende Eigenschaft von Amphetamin entkräftet, wobei jedoch der hungerunterdrückende Charakter erhalten bleibt. Das daraus hervorgegangene racemische Fenfluramin (Pondimin®, **23**) sowie (+)-*S*-Fenfluramin (Redux®, **23a**) wurden zur Gewichtskontrolle vermarktet, mussten aber 1997 wegen Herzklappenschäden (VHD) und pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) vom Markt zurückgezogen werden. Intensive mechanistische Untersuchungen zeigten das komplexe Zusammenspiel zwischen Fenfluramin, seinen Stereoisomeren und seinen Metaboliten (Norfenfluramin, **22**), mit verschiedenen Transportern und Rezeptoren. Während die agonistische Interaktion mit den Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren die Nahrungsaufnahme reduziert, wird die agonistische Interaktion mit den in den Herzklappen vorhandenen $5HT_{2B}$-Rezeptoren u.a. für die VHD verantwortlich gemacht. Das durch Fenfluramin verursachte Erhöhen des peripheren Serotoninspiegels könnte zu einer Mitogenese in der Lunge, aber auch zu einer Kontraktion der Blutgefässe in der Lunge führen, wodurch die PAH entstehen könnte. Während die einen – Benfluorex (**66**) als ein naher Verwandter von Fenfluramin – vom Anorektika-Markt zurückgezogen wurden, stehen andere (Lorcaserin, **49**) davor, diesen zu erobern.

Phenylalkylamine mit einer OH-Gruppe in der 3-Position des Aromaten erinnern an das prominente Morphin (**88**). Wie schon beim Tramadol (**91**) wurde beim neuen zugelassenen Schmerzmittel Tapentadol (**93**) die Morphinstruktur nochmals stark vereinfacht. Die phenolische Hydroxygruppe scheint für die schmerzstillende Aktivität unerlässlich.

Phenolische Verbindungen, zusammen mit einer β-OH-Gruppe führten auch zu vasoaktiven Verbindungen (z.B. **73**-**75**) die mit adrenergen Rezeptoren interagieren und zur Regulierung diverser Gefäßerkrankungen (z.B. Abschwellen der Nasenschleimhaut, Blutdruck, Bronchodilatation etc.) benutzt werden können.

Literatur

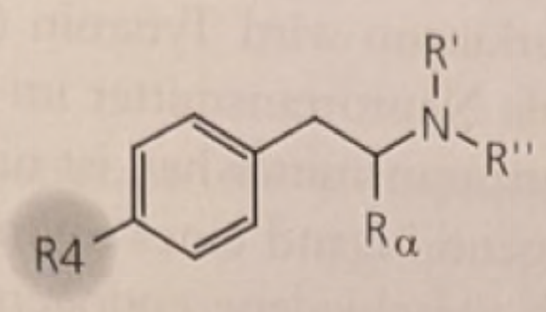
[1] J. S. Buck. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3661.
[2] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[3] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Ala. J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[4] J. B. van der Schoot, E. J. Ariens, J. M. van Rossum, J. A. T. M. Hurkmans. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[5] S. Kölliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[6] C. L. Border, D. J. Craik, B. P. Shehan. *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 222.
[7] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[8] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[9] R. A. Glennon, J. D. McKenny, R. A. Lyon, M. Titeler. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 194.
[10] R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1.
[11] R. A. Glennon, R. Young, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1163.
[12] P. N. Patil, J. B. Lapidus, A. Tye. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1967**, *155*, 1.
[13] R. A. Glennon, J. A. Rosecrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[14] R. D. M. F. Benington. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*.
[15] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[16] R. E. Tessel, J. H. Woods, R. E. Counsell, G. P. Basmadjian. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1975**, *192*, 319.
[17] R. E. Tessel, J. H. Woods, R. E. Counsell, M. Lu. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1975**, *192*, 310.
[18] M. Langlois, B. Bremont, S. Shen, A. Poncet, J. Andrieux, S. Sicsic, I. Serraz, M. Mathe-Allainmat, P. Renard, P. Delagrange. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2050.
[19] R. M. Pinder, R. W. Brimblecombe, D. M. Green. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 322.
[20] I. Y. Iliyuchenok, A. A. Stolyarchuk, K. S. Shadursky, V. G. Yashunsky, L. M. Frigidova, V. V. Danilchuk, Z. B. Berezovskaya, I. D. Shingarova. *Farmakol. Toksikol.* **1976**, *39*, 600.
[21] R. L. D. Guidicelli, H. Najer. Neue Aldehyd-Derivate. DE2360317, 1973.
[22] H. G. Alpermann, K. von Werner. *Arch. Pharm.* **1979**, *312*, 94.
[23] M. Chozo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1957**, *120*, 188.
[24] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[25] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[26] G. R. Breese, I. J. Kopin, V. K. Weise. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *38*, 537.
[27] R. M. Pinder, A. Burger, E. J. Ariens. *Arzneim. Forsch.* **1970**, *20*, 245.
[28] G. F. Holland, C. J. Buck, A. Weissman. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 519.
[29] D. L. Roman, S. N. Saldaña, D. E. Nichols, F. I. Carroll, E. L. Barker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *308*, 679.
[30] L. N. Domelsmith, T. A. Eaton, K. N. Houk, G. M. Anderson III, R. A. Glennon, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., P. A. Kollman. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1414.
[31] R. A. Higgs, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1990**, *37*, 835.
[32] S. Wee, K. G. Anderson, M. H. Baumann, R. B. Rothman, B. E. Blough, W. L. Woolverton. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 848.
[33] R. A. Glennon, M. B. El-Ashmawy, A. M. Ismaiel, J. B. Fisher. *Med. Chem. Res.* **1991**, *1*, 109.

[34] R. B. Rothman, R. D. Clark, J. S. Partilla, M. H. Baumann. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 1191.
[35] M. Frankel, M. Broze, D. Gertner, A. Rotman, A. Shenhar, A. Zilkha. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 857.
[36] P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser. *Forensic Sci. Int.* **2004**, *148*, 143.
[37] E. D. Bergmann, Z. Goldschmidt. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1242.
[38] J. H. Biel, A. E. Drukker, T. F. Mitchel, E. P. Sprengeler, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, A. Horita. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2805.
[39] K. Schromm, A. Mentrup. Phenylalkylamine. DE2612354, 1976.
[40] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.
[41] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL - A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1991.
[42] D. F. Marsh, D. A. Herring. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1958**, *100*, 298.
[43] M. H. Baumann, R. B. Rothman. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *95*, 73.
[44] D. Zolkowska, R. B. Rothman, M. H. Baumann. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 604.
[45] E. Mutschler. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: 1997.
[46] http://www.medsafe.govt.nz/images/adipond.gif, abgerufen am 26.04.2007
[47] R. E. Tessel, J. H. Woods. *Psychopharmacologia* **1975**, *43*, 239.
[48] P. R. Wells. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 111.
[49] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.
[50] R. B. Rothman, M. H. Baumann, J. E. Savage, L. Rauser, A. McBride, S. J. Hufeisen, B. L. Roth. *Circulation* **2000**, *102*, 2836.
[51] L. W. Fitzgerald, T. C. Burn, B. S. Brown, J. P. Patterson, M. H. Corjay, P. A. Valentine, J.-H. Sun, J. R. Link, I. Abbaszade, J. M. Hollis, B. L. Largent, P.R. Hartig, G. F. Hollis, P. C. Meunier, A. J. Robichaud, D. W. Robertson. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 57.
[52] B. Roth, J. Driscoll. NIMH Psychoactive Drug Screening Program (PDSP Ki Database). http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php
[53] J. A. Hirsch, S. Goldberg, R. J. Wurtman. *J. Pharm. Pharmacol.* **1982** *34*, 18.
[54] B. M. Nilsson. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4023.
[55] K. D. Alex, G. J. Yavanian, H. G. McFarlane, C. P. Pluto, E. A. Pehek. *Synapse* **2005**, *55*, 242.
[56] Arena. http://invest.arenapharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=484293
[57] J. F. Giudicelli, C. Richer, A. Berdeaux. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1976**, *3*, 113.
[58] J. F. Giudicelli, C. Richer, N. Guessous. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1976**, *10*, 325.
[59] J. N. Andre, L. G. Dring, G. Gillet. *Br. J. Pharmacol.* **1979**, *66*, 506P.
[60] C. Kaiser, B. M. Lester, C. L. Zirkle, A. Burger, C. S. Davis, T. J. Delia, L. Zirngibl. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1243.
[61] C. Kaiser, C. A. Leonard, G. C. Heil, B. M. Lester, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 820.
[62] L. G. Beregi, P. J. Hugon, J.-C. R. Le Douareg, H. L. Schmitt. 1-(trifluoromethylphenyl)-2-loweralkyl aminopropanes and acid addition salts thereof US3198833, 1965.
[63] L. Beregi, P. Hugon, J. C. L. Douarec. a-Methyl-N-(oxyalkyl)-ar-(trifluoromethyl) phenethylamines. FR1517587, 1968.

[64] L. Beregi, P. Hugon, J. C. L. Douarec. NEW PHENYL-AMINO PROPANE DERIVATIVES. FR6564, 1969.
[65] E. M. Agency. European Medicines Agency recommends withdrawal of benfluorex from the market in European Union. In 2009.
[66] J. C. Guilland, J. Klepping, A. Escousse, J. P. Didier, G. Rucart, J. Mounie. *Therapie* **1975**, *30*, 117.
[67] D. Ravel, N. Laudignon. *J. Diab. Compl.* **1996**, *10*, 246.
[68] R. J. Rafel, M. R. Casanas, F. N. Anguera, S. N. Batalla, C. A. Castro, C. R. Pujadas. *Rev. Esp. Cardiol.* **2003**, *56*, 215.
[69] P. Noize, M. Sauer, P. Bruneval, M. Moreau, A. Pathak, H. Bagheri, J. L. Montastruc. *Fund. Clin. Pharmacol.* **2006**, *20*, 577.
[70] K. Boutet, I. Frachon, Y. Jobic, C. Gut-Gobert, C. Leroyer, D. Carlhant-Kowalski, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert. *Eur. Respir. J.* **2009**, *33*, 684.
[71] A. H. Beckett, E. V. B. Shenoy, L. G. Brookes. *J. Pharm. Pharmacol.* **1971**, *23*, 950.
[72] A. H. Beckett, E. V. B. Shenoy, L. G. Brookes. *J. Pharm. Pharmacol.* **1972**, *24*, 281.
[73] N. V. Cozzi, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, D. E. Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *59*, 709.
[74] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer by Elsevier: München, 2005.
[75] M. M. M. R. W. Fuller. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1068.
[76] R. Howe, E. H. Young, A. D. Ainley. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 998.
[77] L. I. Kruse, C. Kaiser, W. E. DeWolf, Jr., P. A. Chambers, P. J. Goodhart, M. Ezekiel, E. H. Ohlstein. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 704.
[78] F. J. McCarty, P. D. Rosenstock, J. P. Paolini, D. D. Micucci, L. Ashton, W. W. Bennetts, F. P. Palopoli. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 534.
[79] B. Pecherer, R. Sunbury, L. Randall, A. Brossi. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 340.
[80] www.psychotropics.dk.
[81] T. M. Tzschentke, T. Christoph, B. Kögel, K. Schiene, H. H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand, U. Jahnel, T. I. Cremers, E. Friderichs, J. D. Vry. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 265.
[82] A. Krüger-Hellwig. Press Release „Grünenthal GmbH Presents Tapentadol, a Novel Centrally Acting Analgesic, at the 25th Annual Scientific Meeting of The American Pain Society". www.grunenthal.com
[83] S. Wilkes. *Drugs Today (Barc).* **2006**, *42*, 671.
[84] J. E. Slemmer, R. M. Martin, M. I. Damaj. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *295*, 321.
[85] Z. Li, M. Maglione, W. Tu, W. Mojica, D. Arterburn, L. R. Shugarman, L. Hilton, M. Suttorp, V. Solomon, P. G. Shekelle, S. C. Morton. *Ann. Intern. Med.* **2005**, *142*, 532.
[86] K. M. Gadde, G. L. Xiong. *Expert. Rev. Neurother.* **2007**, *7*, 17.
[87] Orexigen. Product Candidates. http://www.orexigen.com/candidates/default.php
[88] S. R. Tella, B. Ladenheim, J. L. Cadet. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *281*, 508.
[89] J. D. Griffith, J. Carranza, C. Griffith, L. L. Miller. *J. Clin. Psychiatry* **1983**, *44*, 206.
[90] M. Roseghini, V. Erspamer, G. Falconieri Erspamer, J. M. Cei. *Comp. Biochem. Physiol. C.* **1986**, *85*, 139.
[91] E. F. Jenny, K. Schenker. Verfahren zur Herstellung von neuen Cyclobutenderivaten. CH485647, 1970.
[92] R. W. Fuller, M. M. Marsh, J. Mills. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 397.
[93] S. Conde, C. Corral, J. del Rio, M. Santos. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 970.

[94] G. Vallejos, A. Fierro, M. C. Rezende, S. Sepulveda-Boza, M. Reyes-Parada. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4450.
[95] A. Burger, H. H. Ong. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 205.
[96] R.I. Mrongovius, P. Ghosh, A. G. Bolt, B. Ternai. *Drug Res.* **1981**, *31*, 1718.
[97] http://www.reuters.com/article/2012/06/27/us-arena-obesity-idUSBRE85Q1AA20120627, abgerufen am 2. Juli 2012.
[98] J. Callebert, J. M. Esteve, P. Hervé, K. Peoc'h, C. Tournois, L. Drouet, J. M. Launay, L. Maroteaux. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 724.

6.3. 4-Substituierte Phenylalkylamine



Den Verbindungen der 4-substituierten Phenylalkylamine wird seit Mitte des letzten Jahrhunderts vermehrt Beachtung geschenkt, was sich in ihrem relativ häufigen Vorkommen widerspiegelt. Einer der Gründe dafür dürfte die einfache Chemie sein, aber auch der Verwandtschaftsgrad zur natürlichen Aminosäure Tyrosin (**1**) oder mit den 3,4-disubstituierten Neurotransmittern Dopamin (Kapitel 7.5.1) und Norepinephrin (Kapitel 7.5.2) trug maßgeblich dazu bei. Schließlich findet sich der Grundkörper der 4-substituierten Phenylalkylamine in einigen pharmazeutischen Wirkstoffen zur Beeinflussung neurologischer Störungen wie Depression (z. B. gesteuert durch die Hemmung der Monoaminoxidase) oder in Anorektika wieder. Zudem interagieren diverse 4-substituierte Phenylalkylamine mit entsprechenden Adrenorezeptoren, weshalb sie zur Beeinflussung des Blutdrucks verwendet werden. Zunächst folgt an dieser Stelle eine kleine Einleitung zu den natürlich vorkommenden 4-substituierten Phenylalkylaminen und ihrer Bedeutung.

6.3.1. Natürlich vorkommende 4-substituierte Phenylalkylamine

Das L-Tyrosin (**1a**; L-Tyr) ist eine für den Menschen nicht-essenzielle Aminosäure [1], die bereits 1860 von *Justus von Liebig* aus Käse isoliert wurde (gr: τυρος sprich tyros = Käse). Der durchschnittliche Gehalt beträgt in vielen Proteinen rund 3.5%. Das natürlich vorkommende L-Tyr (**1a**) ist fast geschmacklos oder etwas bitter, wohingegen D-Tyr (**1b**) eher süß schmeckt. L-Tyr (**1a**) wird durch Tyr-Monooxygenase zu Dopa hydroxyliert und wandelt sich in der Folge nacheinander zu Dopamin, Norepinephrin und Epinephrin um (Details siehe Kapitel 7.5.1).

Das Decarboxylierungsprodukt des Tyr (**1a**,**b**) nennt man Tyramin (**2**). Es ist als biogenes Amin weit verbreitet [1]. So findet man es in Erbsen (*Pisum sativum*), Gerste (*Hordeum vulgare*), in Magnolia- und Desmodiumarten sowie ferner im Peyotekaktus *Lophophora williamsii*, aber auch im Menschen. Nahrungsmittel, wie z.B. Rotwein, Käse, Schokolade, Bier und Salami, enthalten Tyramin (**2**). Durch die Freisetzung und Wiederaufnahmehemmung von Norepinephrin wirkt es als indirektes Sympathomimetikum, was zu einer Blutdrucksteigerung führen kann. Unter normalen Bedingungen wird Tyramin (**2**) allerdings so rasch von der Monoaminoxidase (MAO) abgebaut, dass dieser Effekt nicht zum Tragen kommt. Das erklärt auch, weshalb Patienten, die z.B. zur Behandlung einer Depression MAO-Hemmer einnehmen, nach dem Konsum der genannten Nahrungsmittel eine potenziell lebensbedrohliche hypertensive Krise in Kombination mit schweren Kopfschmerzen erleiden können (siehe Exkurs Aminoxidasen). Eine durch Tyramin ausgelöste Blutdrucksteigerung unter der Einnahme von MAO-Hemmern nennt man Tyramin- oder *Cheese*-Effekt. Zu Beginn des 20.

Jahrhunderts wurde Tyramin (**2**) von der Firma *Burroughs Wellcome* als blutdrucksteigerndes Mittel vermarktet und war somit das erste Epinephrin-Analogon, das in der Medizin eingeführt wurde (zusammengefasst in [2]).

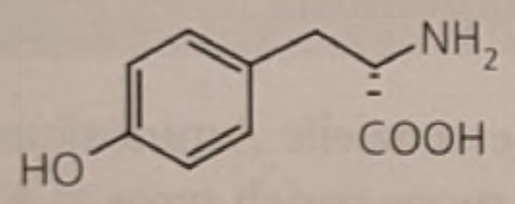
Von Patienten mit Morbus Parkinson wird Tyramin (**2**) im Urin vermehrt ausgeschieden, und in Insekten kommt es als Neurotransmitter im Nervensystem vor [1]. Ob es im Menschen eine Bedeutung als Neurotransmitter hat, ist nicht klar. Als biogenes Amin ist es neben anderen Aminen der endogene Ligand eines Spurenaminrezeptor-(TAAR)-Subtyps, eines GPCR-Rezeptors, der durch verschiedene endogene Amine stimuliert wird. Dessen Bedeutung ist bis heute noch nicht geklärt [3, 4].

Octopamin (**3**) ist ein Neurotransmitter, der im Nervensystem von wirbellosen Tieren (Invertebraten) vorkommt. Es beeinflusst zum Beispiel das motorische Verhalten der Honigbiene [5].

Synephrin (**4**) findet sich in der Natur in verschiedenen Pflanzen [1] wie z.B. in *Citrus*-Arten, besonders in der Bitterorange (*Citrus aurantium*), in einem Kaktus (*Coryphantha* sp.), der in Mexiko und im Süden der USA heimisch ist, und zudem in *Haloxylon salicornicum*, einer Pflanze, die nebst Synephrin (**4**) auch andere Phenethylamine wie *N*-Methyltyramin (**5**) und Hordenin (**6**; *N*,*N*-Dimethylsynephrin) enthält [6].

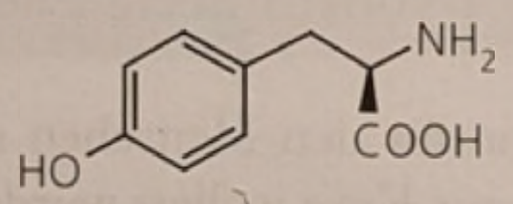
Im Internet finden sich etliche Einträge, die Synephrin (**4**) vor allem als leistungssteigerndes und fettverbrennendes Mittel anpreisen. In den USA soll es als Ersatz für das mittlerweile rezeptpflichtige Ephedrin eingenommen werden. Überdies wird Synephrin (**4**; Oxedrin) systemisch als Alpha-Sympathomimetikum verwendet [7].

Hordenin (**6**) zeigt in hohen Dosierungen ähnlich wie Ephedrin und Tyramin (**2**) eine blutdrucksteigernde Wirkung. Bei Heuschrecken wirkt es interessanterweise als Fraßhemmer [1].



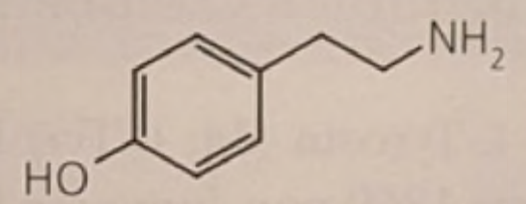
1a

S-(L)-Tyrosin



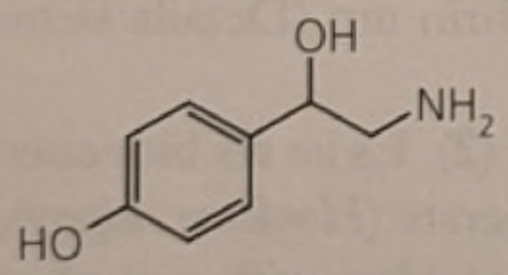
1b

R-(D)-Tyrosin



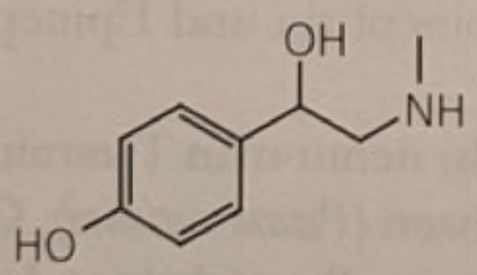
2

Tyramin



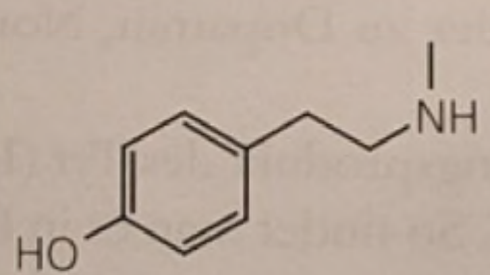
3

Octopamin



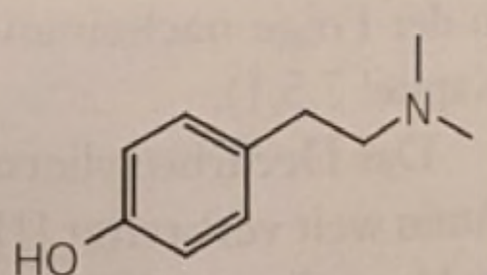
4

Synephrin



5

N-Methyltyramin



6

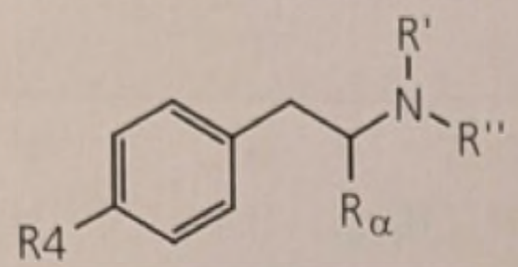
Hordenin

6.3.2. Übersicht der 4-substituierten Phenylalkylamine

Da sehr viele Phenylalkylamine mit einem 4-Substituenten existieren, werden diese tabellarisch zusammengefügt. In den anschließenden Kapiteln werden verschiedene Derivate in Bezug auf ihre gemeinsamen pharmakologischen Eigenschaften besprochen. Zudem wer-

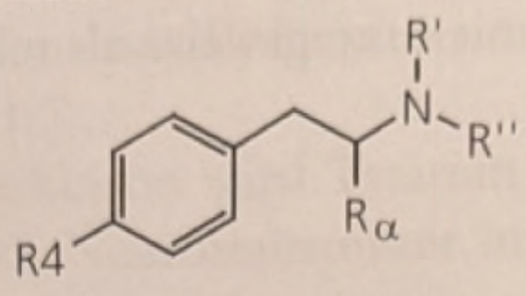
den bedeutsame Substanzen detaillierter beschrieben. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht der 4-substituierten Phenylalkylamine mit auszugsweise als relevant bewerteter Literaturangabe.

Tabelle 1. Übersicht ausgewählter 4-substituierter Phenylalkylamine



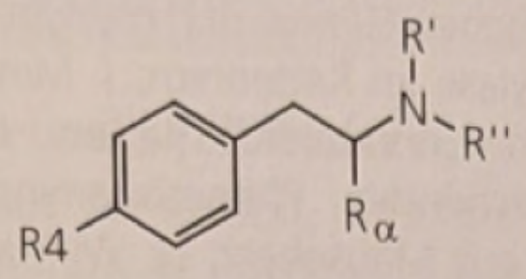
Nr.	Synonyme	R_α	R4	R'	R''	Untersuchungen
2	Tyramin	H	OH	H	H	A [8]; B [9]; C [10]; D [11]
5	Methyltyramin	H	OH	Me	H	A [8]; D [11]; E
6	Hordenin	H	OH	Me	Me	F [12]; D [11]
7	Ethyltyramin	H	OH	Et	H	D [11]
8		H	OH	*N*-oxid	H/iPr	F [12]
9		D	OH	H	H	G [13]
10	α-Me-Tyramin	Me	OH	H	H	H [14]; I [15]; J [16]; K [17]; L [18]; M [19]
11		Me	OH	Me	H	N [20]
12		Me	OH	-PrPh	H	O [21]
1	Tyrosin	COOH	OH	H	H	P [22]
13	α-Me-Tyrosin	COOH, Me	OH	H	H	P [22]
14		CN	OH	H	H	B [23]
15	PMPEA	H	OMe	H	H	Q [24]; R [25]; S [26]; T [27] ; U [28] ; B [9]; V [29]
16		H	OMe	Ac	H	W [30]
17	PMA, 4-MA	Me	OMe	H	H	X [31]; Y [32]; H [14]; Z [33]; AA [34]; I [15]; AB [35]; AC [36]; S [26]; AD [37]; AE [38]; AF [39]; AG [40]; AH [41]; B [42]; K [17]; AI [43]; AJ [44]; AK [45]; AL [46]; AM [46]
18	PMMA	Me	OMe	Me	H	AN [47]; AH [41]
19		Me	OMe	-PrPh	H	O [21]
20		Me	OMe	OH	H	AO [48]
21		Me	OMe	OMe	H	AO [48]
22		Me	OMe	NH_2	H	B [49]
23	PMB	Et	OMe	H	H	AH [41]
24		CF_3	OMe	H	H	AP [50]
25		Me/Me	OMe	H	H	AE [38]
26		H	OEt	H	H	B [9]
27	4-EA	Me	OEt	H	H	AQ [51]; B [42]; K [17]; AI [43]
28	4-PA, PPA	Me	OPr	H	H	K [17]
29	ALLMA	Me	OAllyl	H	H	J [16]
30		Me	PhO	H	H	Z [33]

Tabelle 1. Übersicht ausgewählter 4-substituierter Phenylalkylamine (Fortsetzung)



Nr.	Synonyme	R_α	R4	R'	R''	Untersuchungen
31	PBNA	Me	OBn	H	H	AQ [51]; K [17]
32		H	$O(CH_2)_nCH_3$	H	H	AR [52]
33	4-MTA, P-1882	Me	SMe	H	H	AS [53]; AT [54]; B [42, 55]; AU [56] ; BP [57]
34	4-MTMA	Me	SMe	Me	H	BP [57]
35	4-ETA	Me	SEt	H	H	B [42]
36	4-ITA	Me	S-iPr	H	H	B [42]
37		Me	SBn	H	H	AS [53]
38		Me	SO_2Me	H	H	AS [53]
39		H	Me	H	H	AV [58]
40	pTAP, PAL 313	Me	Me	H	H	Z [33]; AW [59]; AX [60]; AQ [51]; AH [41]; AY [61]; AJ [44]; AK [45]; M [19]
41		H	Et	H	H	AV [58]
42		Me	Pr	H	H	AQ [51]
43		Me	Pr	Me	H	AQ [51]
44		Me	nPr	-PrPh	H	O [21]
45		H	iPr	H	H	AV [58]
46		Me	iPr	H	H	AS [53]; Z [33]; B [62]
47		Me	iPr	NH_2	H	B [49]
48		Me	2-PrOH	H	H	K [17]
49		H	tBu	H	H	AV [58]
50		H	Hex	H	H	AV [58]
51	4-Biphenethyl-amin	H	Ph	H	H	AV [58]
52		H	CF_3	H	H	B [9]
53	4-TFMA, P-1726	Me	CF_3	H	H	Z [33] ; AU [56] ; B [55]
54		H	Me_3Si	H	H	AZ [63]
55		H	Me_3Si	Me	Me	AZ [63]
56		Me	Me_3Si	H	H	AZ [63]
57		H	Et_3Si	H	H	AZ [63]
58		H	F	H	H	BA [64]; B [9]; AV [58]
59	PFA, 4-FA	Me	F	H	H	BB [65]; AY [61]; BC [66]; Z [33]; BD [67]; BE [68]; M [19]
60	PFMA	Me	F	Me	H	B [69]; BC [66]
61	p-F-Deprenyl	Me	F	Me	CH_2CCH	B [69]
62		Me	F	Et	H	BC [66]
63		Me	F	Et	H	BC [66]
64	PFB	Et	F	H	H	BC [66]
65		Me/Me	F	H	H	BF [70]

Tabelle 1. Übersicht ausgewählter 4-substituierter Phenylalkylamine (Fortsetzung)



Nr.	Synonyme	R_α	R4	R'	R''	Untersuchungen
66		Me/Me	F	Me	H	BF [70]
67		Et/Et	F	H	H	BF [70]
68		Et/Et	F	Me	H	BF [70]
69		H	Cl	H	H	BA [64]; B [9]; AV [58]
70		H	Cl	Ac	H	W [30]
71	PCA, 4-CA	Me	Cl	H	H	Z [33]; BD [67]; AW [59]; I [15]; BA [64]; BG [54, 71]; B [42]; BH [72]; BE [68]; M [19]
72	PCMA	Me	Cl	Me	H	N [20]; BI [73]; BJ [74]
73		Me	Cl	OH	H	AO [48]
74		Me	Cl	OMe	H	AO [48]
75		Me	Cl	SO_2Me		BK [75]
76		Me	Cl	C(=S)NHMe	H	BK [75]
77	FpCA	CH_2F	Cl	H	H	BH [72]
78		CF_3	Cl	H	H	BL [76]
79	Chlorphentermin	Me/Me	Cl	H	H	C [10]; BF [70]
80	CAB (PCB)	Et	Cl	H	H	BJ [54, 74]
81		H	Br	H	H	BA [64]; B [9]; AV [58]
82	PBA, 4-BA	Me	Br	H	H	AW [59]; BD [67]; AQ [51]; AK [77]; BE [68]
83	PBMA	Me	Br	Me	H	N [20]; BI [73]; BM [78]
84		Me	Br	Me	CH_2CCH	BI [73]
85		Me	Br	-PrPh	H	O [21]
86		H	I	H	H	BA [64]; AV [58]
87	PIA, 4-IA	Me	I	H	H	BG [71] ; AT [54]
88	PIMA	Me	I	Me	H	N [20]; BI [73]
89		Me	I	-PrPh	H	O [21]
90		Me/Me	I	H	H	BN [79]
91	PIB	Et	I	H	H	AT [54]
92	4-AA, PAA	Me	NH_2	H	H	AS [53]; I [15]; B [62]
93	MPAA	Me	NH_2	Me	H	N [20]; BI [73]
94		Me	NHMe	H	H	B [62, 80]
95	4-DMAA	Me	$N(Me)_2$	H	H	B [42, 62, 80]
96		Me	CH_3SO_2NH	Heterogr.	H	BO [81]
97		Me	CF_3CONH	Heterogr.	H	BO [81]
98	4-NA, PNA	Me	NO_2	H	H	I [15]
99	PNMA	Me	NO_2	Me	H	N [20]; BI [73]
100		Me	NO_2	Heterogr.	H	BO [81]

A: Kontraktilität des Samenleiters der Ratte; B: Als MAO-Inhibitor getestet; C: Bewegungsaktivitätsstudien in Mäusen; D: Blutdruckveränderung, Uteruskontraktion; E: Als Medikament verwendet; F: Synthese;

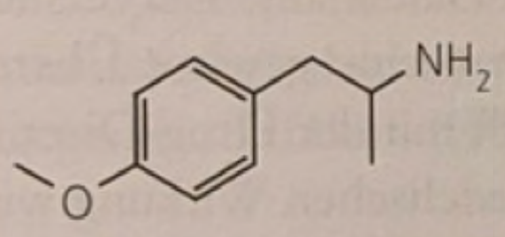
G: Isotopeneffekt in Zusammenhang mit MAO untersucht; H: QSAR: Korrelation zwischen halluzinogener Aktivität (im Menschen) und elektronischer Effekte der Phenylalkylamine; I: Auswirkungen auf 5-HT-Spiegel und auf die Tryptophanhydroxylase im Rattenhirn; J: Metabolismusstudien CYP2D; K: Biotransformationsstudien in trächtigen und „normalen" Ratten. L: *In-vivo*-^{3}[H]NE-Aufnahmehemmung und -^{3}[H]NE-Freisetzung des entsprechenden Phenethylamins und des Phenylethanolamins aus Mäuseherzen; M: Freisetzung von NE aus Mäuseherz; N: Wirkungen wie psychotomimetische Effekte (ED_{95} in mg/kg Ratte, ED_{100} in mg/kg Katze), Toxizität (Ratte), Metabolismus (Ratte), Bewegungszunahme und Veränderung des Blutdrucks; O: Bindungsstudie mit 5-HT_{1A}- und Sigmarezeptoren; P: Effekte verschiedener Phenethylaminderivate (*R*- und *S*-Amphetamin, Ephedrin) auf α-Methyl-p-Tyrosin-induzierte Katalepsie in Katzen; Q: geprüft auf die Deaminierungsrate; R: Effekt auf Körpertemperatur sowie *rage response* (Wutreaktion) in Katzen; S: Humanaktivität (MPEA >400mg; PMA 80mg); T: SAR mit elektronischen, volumetrischen und Hydrophilitäts-Parametern; U: ^{13}C- und ^{1}H-NMR Studien; V: Dosierungen bis 400mg inaktiv im Menschen; W: Als Ligand für Melatoninrezeptoren untersucht; X: Mit einer *„Double conscious"*-Studie, wurde die M.U. (*Mescaline Units*, Mescalin-Einheiten) auf den Wert M.U. = 5 bestimmt; Y: Auswirkung auf das EEG in Kaninchen. Änderung des Blutdrucks; Z: PNMT-Hemmungsaktivität, Korrelation mit den Hammett-Konstanten (σ und π). Die S-Isomere sind die aktiveren PNMT-Hemmer; AA: Asymmetrische Synthese. Bestimmung der jeweiligen Drehwerte; AB: Korrelation der psychotomimetischen Aktivität im Mensch und dem LogP. (Liegt mit 1.77 unter dem förderlichsten Bereich zwischen 2.89 und 3.72); AC: SAR unter Verwendung von molekularer Konnektivität; AD: Konformationsanalyse mittels ^{13}C-NMR; AE: Messung von 5-HT-Freisetzung; AF: Drug Discrimination mit Amphetamin (ED_{50}= 0.62mg/kg) als *training drug*. PMA ED_{50}= 1.91mg/kg; AG: Affinitäten zu 5-HT_1- und 5-HT_2-Rezeptoren (K_i = 79µM und 34µM); AH: Drug-Discrimination-Studie. PMMA substituiert für MDMA, aber weder für DOM noch für Amphetamin; AI: Drug-Discrimination-Studie (*training drug* Amphetamin). Die Studie kommt zum Schluss, dass PETA (**27**) und PMA keinen amphetaminähnlichen Charakter besitzen; AJ: Affinität zu 5-HT_2-Rezeptoren; AK: Affinität zu 5-HT_1- und 5-HT_2-Rezeptoren; AL: Drug-Discrimination-Studie (*training drug* 5-MeO-DMT); AM: Drug-Discrimination-Studie mit dem *R*-Isomer (*training drug* 5-MeO-DMT); AN: Drug-Discrimination-Studie, (*training drug* Amphetamin sowie DOM). Substituiert weder für DOM noch für Amphetamin. Toxikologische Untersuchungen; AO: LD_{50}, Pressor-Effekt, Veränderung des Hexobarbital-induzierten Schlafes, MAO-I; AP: Pharmakologische Auswirkungen der alphaständigen CF_3–Gruppe und des dadurch nicht mehr basischen Stickstoffs werden diskutiert (pK_a fällt von ca. 10 auf ca. 5; keine biologischen Daten); AQ: QSAR-Studie; AR: als Radioprotektor getestet; AS: als Anorektikum untersucht; AT: im Zusammenhang mit Neurotoxizität untersucht; AU: K_i-Werte für ^{3}[H]5-HT Aufnahmehemmung an Serotonintransportern; AV: Wirkung auf das Verhalten von Katzen; AW: SAR, mit Hilfe der Körpertemperaturerhöhung im Kaninchen; AX: Drug-Discrimination-Studie, (*training drug* Amphetamin). Partielle Substitution für Amphetamin; AY: Potenz für DA-, NE-, und 5-HT-Freisetzung (*in vitro*). In Selbstverabreichungs-Versuchen mit Rhesusaffen wurde die Beziehung zwischen der serotonergen Aktivität und der Selbstverabreichung untersucht; AZ: Synthese; Blutdruck- und Atmungsfrequenzveränderung, antibakterielle Wirkung; BA: Serotonerge Effekte und Mechanismen in Ratten; BB: Psychostimulatorische Effekte in der Ratte; BC: Analytik: NMR, GC-MS; BD: Vergleich der drei Halogenamphetamine (F, Cl, Br), Effekte auf den Serotoninmetabolismus im Rattenhirn; BE: Untersuchungen zur Neurotoxizität; BF: Als Anorektikum, Lokalanästhetikum und auf antimikrobielle und analgetische Wirkung hin untersucht; BG: Drug-Discrimination-Studie (MDMA- und MBDB-trainierte Ratten). Geprüft auf die Hemmung der Wiederaufnahme von ^{3}[H]5-HT. Beeinflussung der Catecholaminspiegel und ihrer Metaboliten im Rattenhirn; BH: Substanzmengen im Rattenhirn untersucht. Spekulation über Neurotoxizität; BI: Patentschrift, synthetisch beschrieben. Verhalten in Katze. Toxizität in Ratte; BJ: Verhalten, biologische und toxikologische Eigenschaften; BK: Verhalten von Ratten. Verschiedene biologische Tests. Antimikrobielle Daten; BL: keine Wirkung auf ZNS, MAO-I, Hungergefühl und Blutdruck.; BM: Verteilung von radioaktiv markiertem Para-Bromomethylamphetamin; BN: Synthese und Evaluation als bildgebendes Mittel in der Positronenemissions-Tomographie; BO: Blutdrucksteigernde Wirkung im Hund, anorektische Wirkung bei Ratten (Heterogruppen: SO_2CF_3, SO_2CH_3, $C(=S)NHCH_3$); BP: Drug-Discrimination-Studien (*training drugs* Cocain, MDMA, DOM); BQ: SAR, 5-HT_6-Antagonisten (positive Verhaltensverstärker).

6.3.3. Die 4-Methoxyphenylalkylamine

Die Substanz 4-Methoxyamphetamin (**17**; 4-MA oder auch PMA) kann beim Betrachten seiner chemischen Struktur die Frage aufwerfen, ob es psychoaktiv ist. Einerseits trägt es die Struktur des stimulierenden Amphetamins (**101**), andererseits besitzt es durch die Methoxygruppe partiell die Struktur von bekannten psychoaktiven Substanzen wie den 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen (**102**). Auch eine gewisse Verwandtschaft zu entaktogen wirkenden Substanzen der Methylendioxyphenylalkylamin-Klasse (**103**) ist vorstellbar.

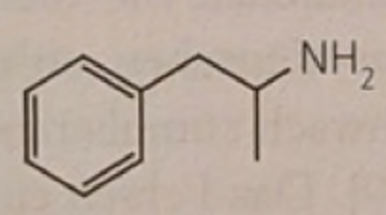
Mit einer Drug-Discrimination-Studie (Ratten) zeigten *Glennon*, *Young* und *Hauck*, dass 4-MA (**17**) mit einem ED_{50}= 1.9mg/kg für *rac.* Amphetamin (**101**; ED_{50} 0.62mg/kg) substituiert [39]. Somit erwies sich 4-MA diesbezüglich rund ein Drittel so potent wie *rac.* Amphetamin. Für das Psychedelikum 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin (*rac.* DOM, **104**) erfolgte keine Substitution. Eine andere Forschungsgruppe zeigte, dass 4-MA (**17**) die Selbstverabreichung in Amphetamin-trainierten Ratten nicht aufrechterhalten konnte [43]. In ihren Versuchen zeigte 4-MA (**17**) zudem keine Substitution für Amphetamin. In MDMA-trainierten Ratten vermochte 4-MA (**17**) nur partiell zu substituieren [82].

Die motorische Aktivität von Ratten wurde bei Dosierungen von bis zu 30mg/kg nur leicht erhöht [47]. Weiter zeigte 4-MA (**17**) eine potente Freisetzung von 5-HT [38]. Die Affinitäten zu den Serotonin 5-HT_1- und 5-HT_2-Rezeptoren (K_i = 79µM und 34µM) sind äußerst schwach ausgeprägt [40].



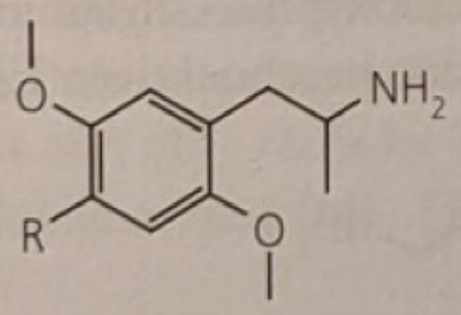
17

4-MA
(PMA)

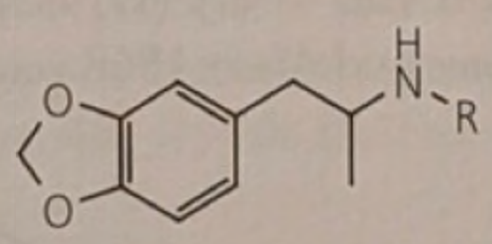


101

Amphetamin



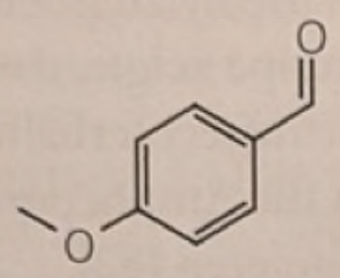
102



103

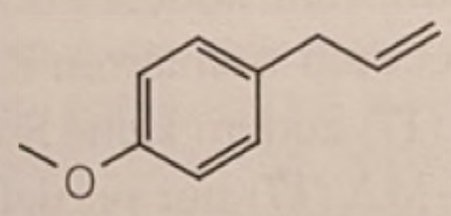
Im Menschen erzeugt 4-MA (**17**) in Dosierungen zwischen 50mg und 80mg einen rauschartigen Zustand, wobei die Wirkung allgemein als unangenehm beschrieben wird. Es wurde von alkoholähnlichen Zuständen berichtet, die keinerlei psychedelische Komponenten enthalten [29]. Zudem stellte sich bei 60mg eine Dysphorie ein [83]. Es gab verschiedene, teils tödliche Zwischenfälle mit 4-MA (**17**) [29, 147, 148]. 4-MA (**17**) kann im Menschen eine etwas höhere Latenzzeit zeigen, bevor es seine Wirkung entfaltet. Darin könnte eines der Probleme mit dieser Substanz liegen: 4-MA (**17**) wurde gelegentlich als Ecstasy verkauft. Der eigentliche Wirkstoff von Ecstasy ist das weitaus weniger bedenkliche Entaktogen MDMA (**107**), das seine Wirkung bereits nach 30–45 Minuten entfaltet (Details siehe Kapitel 7.5.6).

Da die Wirkung später einsetzt als gewohnt, dosiert der Ecstasy-Konsument nach, und das erneute Einnehmen von 4-MA (**17**) kann zu einer Überdosierung mit fatalen Folgen führen. Die nur wenig attraktiven Wirkungen von 4-MA (**17**) können seine Existenz auf dem Schwarzmarkt nicht rechtfertigen. Vielmehr steht das Aufkommen dieser Substanz im Zusammenhang mit den benötigten Ausgangsmaterialien: Anisaldehyd (**105**) ist leicht erhältlich, da es in diversen ätherischen Ölen vorkommt und aufgrund seines angenehmen Dufts vielerorts als Aromastoff verwendet wird. Auch Estragol (**106**; 4-Allylanisol), ein essenzielles Öl, das beispielsweise in Estragon, Anis, Fenchel, Basilikum sowie Pinien- und Terpentinöl vorkommt [1], kann chemisch zu 4-MA (**17**) umgewandelt werden. Estragol (**106**) wird in der Parfümindustrie und als Aromastoff verwendet. Die vergleichsweise problemlose Erhältlichkeit erklärt, weshalb 4-MA öfters als MDMA-Ersatz auf dem Schwarzmarkt angeboten wurde.



105

Anisaldehyd

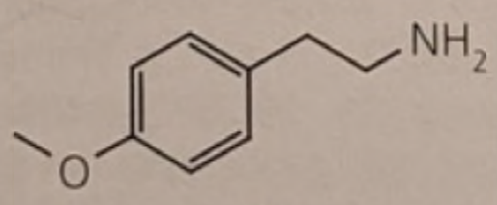


106

Estragol

Vergleicht man schließlich die biologischen Daten aus Tierversuchen mit der zuvor genannten Wirkung im Menschen, so erkennt man eine gewisse Übereinstimmung. 4-MA (**17**) wirkt allenfalls schwach stimulierend, was sich mit der Drug-Discrimination-Studie mit Amphetamin deckt [39]. Das Fehlen einer psychedelischen Wirkung wird durch das Versagen von 4-MA (**17**) in der Diskriminationsstudie mit DOM (**104**) [39] sowie den sehr tiefen 5-HT_2-Rezeptoraffinitäten [40] bekräftigt. Die Abwesenheit einer entaktogenen Wirkung wurde durch die Diskriminationsstudie mit MDMA als *training drug* untermauert [82].

Das 2C-Analogon von 4-MA (**17**) heißt 4-Methoxyphenethylamin (**15**; 4-PMPEA) und hat, wie *Brown*, *McGeer* und *Moser* 1968 zeigten, keine psychoaktiven Eigenschaften im Menschen [84].

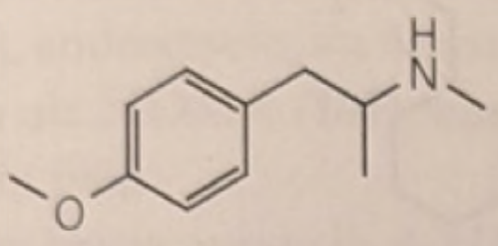


15

4-PMPEA

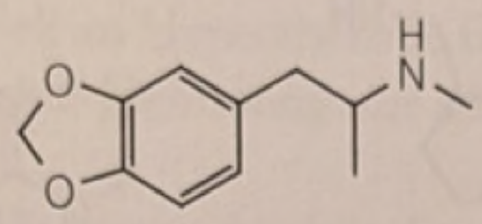
Das *N*-Methylanalogon von 4-MA (**17**) ist PMMA (METHYL-MA, 4-MMA, **18**). Es hat sich unerwarteterweise als Substanz erwiesen, die im Tiermodell nicht für Amphetamin substituierte. Im Falle von Amphetamin (**101**) bewirkt eine *N*-Methylierung eine Zunahme der biologischen Aktivität (siehe Kapitel 3.1.1.1). Da 4-MA (**17**) in einer Diskriminationsstudie an Ratten für Amphetamin zu substituieren vermochte [39], würde man erwarten, dass eine *N*-Methylierung zu PMMA (**18**) ebenfalls eine Verstärkung der stimulativen Eigenschaften zur Folge hat. Die Lokomotion von Mäusen wurde durch PMMA (**18**) nicht

angeregt [47]. Wie 4-MA (**17**) substituierte auch PMMA (**18**) nicht für DOM [47]. Hingegen substituierte PMMA (**18**) in MDMA-trainierten Ratten [41]. PMMA (**18**) ähnelt in den Drug-Discrimination-Studien dem Entaktogen MDMA (**107**), ist aber frei von stimulierenden oder psychedelischen Eigenschaften und somit im Tiermodell qualitativ eher dem MBDB (**108**, siehe Kapitel 7.5.7.2) ähnlich.



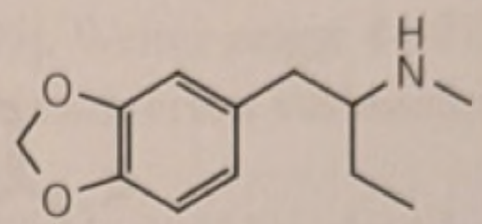
18

PMMA



107

MDMA



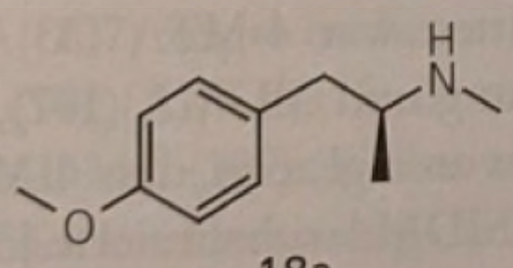
108

MBDB

Aufgrund der einfacheren chemischen Struktur im Vergleich zu MBDB schlugen *Glennon* et al. schließlich PMMA (**18**) als Prototyp der MDMA-ähnlichen Wirksubstanzen vor [41] (zu Diskriminationsstudien siehe Exkurs Drug Diskrimination).

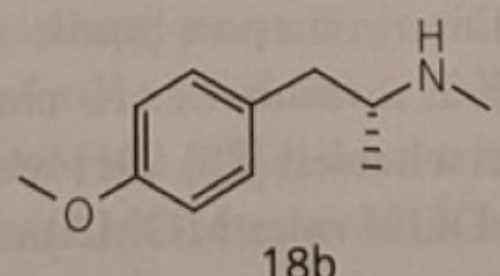
Auch die optischen Isomere von PMMA (**18**) sowie die rigiden Analoga **109**-**111** wurden in einer Drug-Discrimination-Studie (*training drug* rac. PMMA) geprüft [86]. Das *S*-Isomer **18a** (ED_{50}= 0.32mg/kg) und PMMA-AT (**109**; ED_{50}= 0.29mg/kg) waren aktiver als racemisches PMMA (**18**; ED_{50}= 0.41mg/kg), wobei das *R*-Isomer **18b** partiell, und die TIQ-Analoga **110**-**111** überhaupt nicht für racemisches PMMA (**18**) substituierten [86]. In einer weiteren Diskriminationsstudie substituierte TIQ-1(**110**) weder für Amphetamin (**101**) noch für DOM (**104**), hingegen für MDMA (**107**) [87].

Laut manchen Berichten im Internet wird PMMA (**18**) im Menschen als MDMA-ähnlich, aber schwächer beschrieben [85]. Im Standardwerk PiHKAL schreibt *Shulgin* hingegen, dass mit 100mg keine nennenswerten Ereignisse festgestellt werden konnten [29]. Die peripheren Effekte seien denen von MDMA ähnlich, die zentralen Effekte hingegen spärlich vorhanden. Als Nebeneffekte wurde impulsives Gähnen beschrieben, und nach einer Stunde der Einnahme konnte ein Puls von über 100 Schlägen pro Minute festgestellt werden. Es wurden, ähnlich wie mit 4-MA (**17**), tödliche Zwischenfälle mit als Ecstasy verkauftem PMMA (**18**) in der Literatur dokumentiert [147, 148].



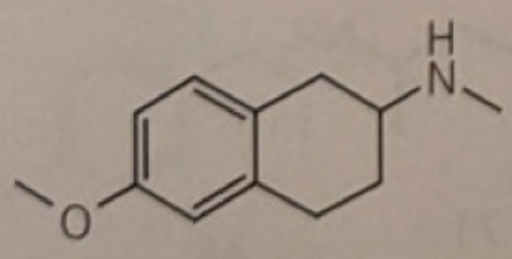
18a

(+)-*S*-PMMA



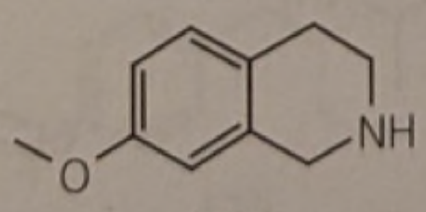
18b

(-)-*R*-PMMA



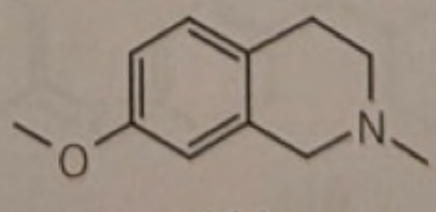
109

PMMA-AT



110

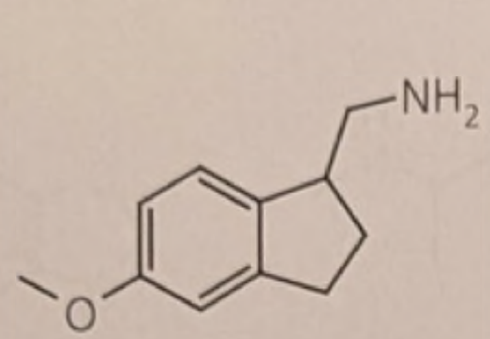
TIQ-1



111

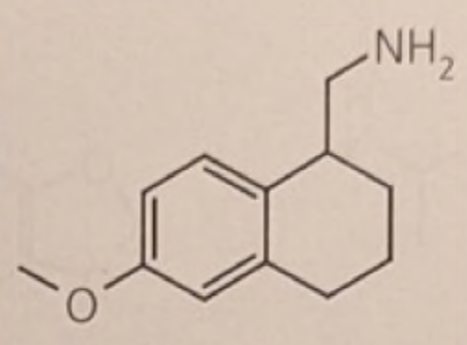
TIQ-2

Innerhalb einer Studie zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurden auch die Affinitäten der beiden 4-MA-analogen Verbindungen AMMI (**112**; K_i= 2μM) und AMMT (**113**; K_i= 7μM) zum Serotonintransporter (hSERT) bestimmt (Die Wiederaufnahmehemmung von [^{3}H]5-HT wurde zudem an Drosophila-Serotonintransportern bestimmt) [56].



112

AMMI



113

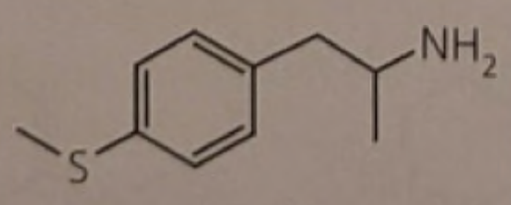
AMMT

6.3.4. Serotonerge Agentien

Die Substanz 4-MTA (**33**; 4-Methylthioamphetamin) wurde 1963 in einer Reihe von verschiedenen substituierten Amphetamin-Analoga als Anorektikum untersucht [53]. In Ratten sowie in Hunden wurde die Nahrungsaufnahme erst bei 5–10mg/kg signifikant gesenkt. Dieser spezifischen Wirkung von 4-MTA (**33**) wurde keine weitere Beachtung zuteil, da in den Untersuchungen potentere Substanzen zum Vorschein kamen. Im Jahre 1966 präsentierte *Pamar* die Fähigkeit von 4-MTA (**33**), die Monoaminoxidase (MAO) zu hemmen [55]. Im Jahre 1992 veröffentlichten *Huang, Marona-Lewicka* und *Nichols* eine Studie über die hervorragende Fähigkeit von 4-MTA (**33**), selektiv Serotonin freizusetzen [88]. Im Gegensatz zu dem bekannten Neurotoxin PCA (**71**) vermochte 4-MTA (**33**) eine Woche nach einer akuten Verabreichung an Ratten die Serotoninkonzentrationen im Gehirn nicht zu senken [88]. Durch die Fähigkeit von 4-MTA (**33**), selektiv (gegenüber DA und NE) Serotonin freizusetzen wurde die These gestützt, dass die Catecholamine bei der Neurotoxizität von PCA-ähnlichen Substanzen eine entscheidende Rolle spielen könnten.

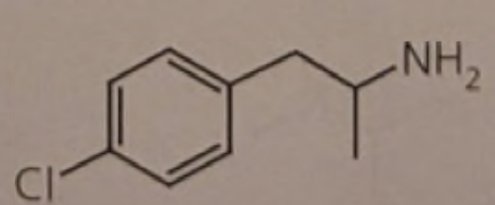
Die Aufnahmehemmung von [^{3}H]5-HT war bei 4-MTA (**33**) etwa doppelt so ausgeprägt wie bei PCA (**71**) und die Freisetzung von [^{3}H]5-HT war vergleichbar. Für 4-MTA (**33**) betrug der K_i-Wert für die Aufnahmehemmung von [^{3}H]5-HT am hSERT 0.45μM [56].

In einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten war 4-MTA (**33**) nahezu äquipotent zu PCA (**71**), zwischen isotonischer Kochsalzlösung und MDMA (**107**), MBDB (**108**) oder MMAI (**114**) zu unterscheiden [88]. Des weiteren wurde gezeigt, dass 4-MTA (**33**) in trainierten Ratten (Cocain, DOM oder MDMA) nur für MDMA substituierte [57].



33

4-MTA



71

PCA

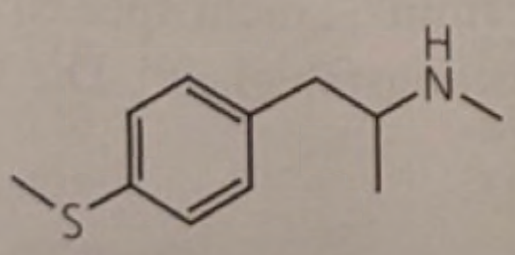
Der Einfluss von 4-MTA (**33**) auf die Sekretion von Hormonen (Adrenocorticotropin (ACTH), Corticosteron, Prolactin, Oxytocin und Renin) konnte gezeigt werden [89].

Als Ende der 1990er Jahre 4-MTA (**33**) als „Ecstasy" verkauft wurde [90], kam es zu Zwischenfällen mit teils fatalen Folgen [91-93]. Die Gründe hierfür könnten unter anderem darin zu finden sein, dass 4-MTA (**33**) einerseits ein potenter (selektiver) MAO-A-Inhibitor ist [94], andererseits im Maus-Modell zu Hyperthermie führt [95]. Weiter zeigte 4-MTA (**33**), anders als MDMA (**107**), eine direkte Hemmung der serotoninmediierten vaskulären Kontraktion [96].

Die Frage, weshalb 4-MTA (**33**) in angeblichen Ecstasy-Tabletten auftauchte, kann abschließend nicht beantwortet werden. Es liegt aber nahe, dass aufgrund der restriktiven Handhabung von Vorläufersubstanzen zur Herstellung von weitaus weniger gefährlichem MDMA (siehe Kapitel 7.5.6) nach alternativen psychoaktiven Substanzen gesucht wird. Der Präkursor 4-Methylthiobenzaldehyd unterlag vielerorts keinen strengeren Kontrollen, so dass die Synthese von 4-MTA (**33**) nahe lag. Die Aufmerksamkeit erlangte 4-MTA (**33**) vermutlich deshalb, weil es als selektiver 5-HT-Freisetzer und nicht-neurotoxischer Wirkstoff fungiert und zudem in Diskriminationsstudien für MDMA (**107**) substituierte. Diese Grundlagen veranlassten offenbar in den späten 1990er Jahren einige Produzenten, 4-MTA (**33**) auf dem Betäubungsmittelmarkt als Ecstasy-Ersatz anzubieten. In einem Erfahrungsbericht war folgendes zu lesen: „*Die Einnahme von zweimal 100 Milligramm bewirkte nicht im Geringsten die Effekte, die man von MDMA erwarten würde*" [83].

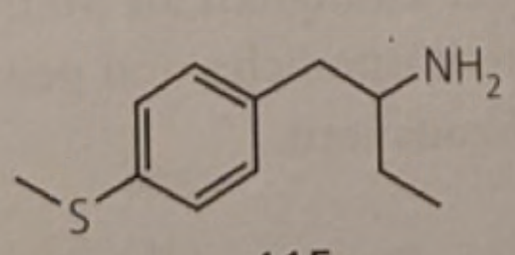
David Nichols kommentiert zu diesem Phenylalkylderivat, man habe sich erhofft, durch Substanzen, die neuronal Serotonin freisetzen, Stoffe zu finden, die ähnliche antidepressive Effekte wie die SSRI haben würden [97]. Bei Tests bewies 4-MTA (**33**) nicht nur die Fähigkeit, als 5-HT-Freisetzer zu agieren, sondern auch eine potente Inhibition von MAO-A. Diese, so *Nichols* weiter, sei „ohne Zweifel" für die toxischen Effekte verantwortlich. Es sei unvorstellbar, dass es ein Vergnügen sein könne, diese Substanz zu konsumieren, da in Tierversuchen mit Ratten unerwünschte und aversive Effekte beobachtet wurden, die denen einer kombinierten Einnahme eines MAO-I mit Prozac (Fluoxetin) ähnlich sind. Eine Kombination, von der man weiß, dass sie zu dem gefürchteten, potenziell tödlichen Serotoninsyndrom führen kann (siehe auch Exkurs Aminoxidasen).

Das *N*-Methyl-Derivat 4-MTMA (**34**; IC_{50}= 0.89µM) vermochte wie 4-MTA (**33**; IC_{50}= 0.27µM) ebenfalls die Aufnahme von [^{3}H]5-HT zu hemmen (Synaptosome des Rattenhirns) [96]. MDMA (**107**) zeigte in dieser Untersuchung einen IC_{50} von 1.28µM. Die Fähigkeit von 4-MTMA (**34**), [^{3}H]5-HT freizusetzen, war wie bei 4-MTA (**33**) signifikant weniger ausgeprägt als für MDMA (**107**). Weiter zeigten 4-MTMA (**34**) und 4-MTA (**33**), anders als MDMA (**107**), eine direkte Hemmung der serotoninmediierten vaskulären Kontraktion [96].



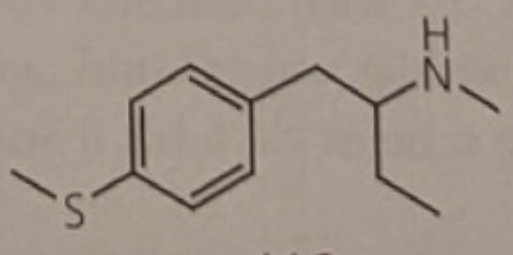
34

4-MTMA



115

4-MTB



116

4-MTMB

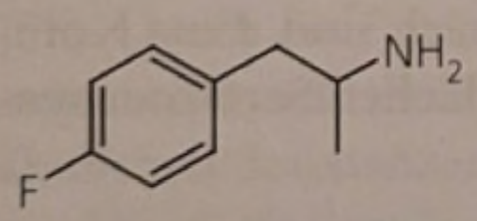
Die beiden Verbindungen 4-MTB (**115**) und 4-MTMB (**116**) weisen eine längere Seitenkette auf. Sie und eine Reihe weiterer Analoga wurden von *Cloonan* et al. auf die SERT-Aktivität sowie cytotoxische Aktivität (als Antitumor-Agentien) geprüft [98].

Das 4-Fluoramphetamin (**59**; PFA, PAL-303 oder auch 4-FA) ist eines der vier möglichen 4-substituierten Halogen-Amphetaminderivate. Es trägt das kleinste aller Halogene (Größenreihenfolge: F, Cl, Br, I).

Im Jahr 1975 zeigten *Fuller* et al., dass sich PFA (**59**) von den beiden verwandten Verbindungen 4-Chloramphetamin (4-CA, PCA, **71**) und 4-Bromamphetamin (4-BA, PBA, **72**) interessanterweise bedeutend unterschied [67]: Bei den beiden letzteren dauerte die Abreicherung von 5-HT im Gehirn von Ratten mindestens eine Woche; PFA (**59**) hingegen senkte die Konzentration von 5-HT nur kurz (2-6h) und war nach 24 Stunden wieder normal. Weiter zeigten *Fuller* et al., dass PFA (**59**) deutlich weniger wirksam die Monoaminoxidase (MAO) hemmte als die beiden Substanzen PCA (**71**) und PBA (**72**) [67].

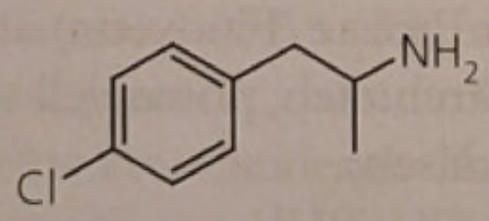
Diese deutlichen Unterschiede motivierten später die Gruppe von *Nichols*, weitere biologische Untersuchungen zu PFA (**59**) zu tätigen [65]; sie konnten die Unterschiede bestätigen: In (*S*)-Amphetamin-trainierten Ratten vermochte PFA (**59**, ED_{50}=0.43mg/kg) vollumfänglich für (*S*)-Amphetamin ED_{50}=0.23mg/kg) zu substituieren, PCA (**71**) jedoch versagte in diesem Test. Für die serotoninfreisetzenden Verbindungen (+)-*S*-MBDB (**108**) oder MMAI (**114**) zeigte PFA (**59**) keine Substitution, hingegen konnte PCA (**71**) für beide voll substituieren.

PFA (**59**) zeigte weiter im Vergleich zu PCA (**71**) und 4-Iodamphetamin (PIA, **87**) eine viel stärkere Aufnahmehemmung von [^{3}H]DA als von [^{3}H]5-HT, war aber weniger selektiv als Amphetamin [65]. Eine Stunde nach intraperitonealer Verabreichung von 7mg/kg erhöhte PFA (**59**) die extrazellulären Dopaminmengen im Striatum der Ratte um 849% (*in vivo* Mikrodialyse) [65]. Amphetamin zeigte bei 2mg/kg ebenfalls das Maximum nach einer Stunde, jedoch war die Dopaminmenge nicht so stark erhöht.



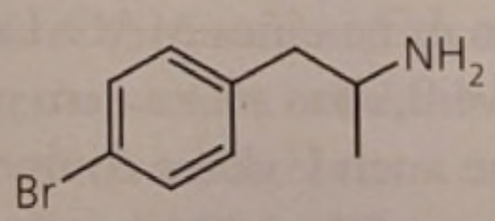
59

PFA



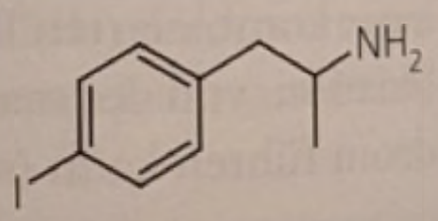
71

PCA



82

PBA

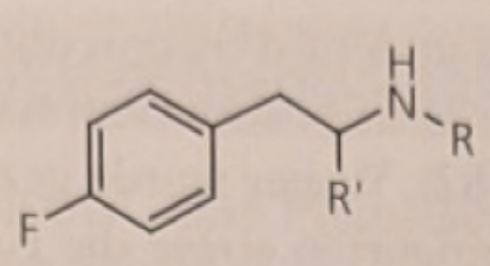


87

PIA

PFA (**59**) wurde vermehrt in Speed- und Ecstasyproben als Zusatz- oder Streckmittel detektiert [149]. Erfahrungsberichten zufolge liegt die Dosis von reinem PFA (**59**) zu Berauschungszwecken bei 100–200mg [85]. Die Äußerungen hinsichtlich der Wirkung divergieren stark. Es wird berichtet von „weniger zwanghaft als Methamphetamin“, „nicht speziell“ bis zu „wohlig warm“ und „gesteigerte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit“. Die Wirkung scheint ca. 6 bis 8 Stunden anzudauern.

N-Alkyl- und/oder α-substituierte Derivate der Struktur **117** wurden von *Rösner* et al. zu forensischen Zwecken hergestellt und spektroskopisch charakterisiert [66].

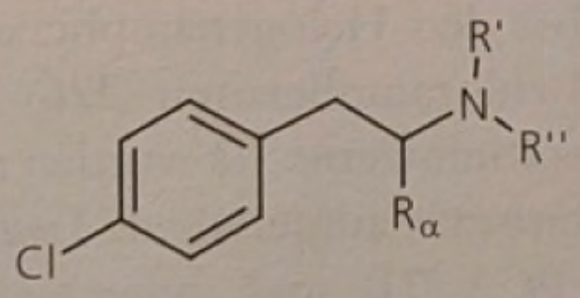


117

Mitte der 1960er Jahre untersuchten *Fuller* et al. die Auswirkungen diverser halogenierter Phenylalkylamine auf die Serotoninkonzentration im Gehirn von Ratten und Hunden [99]. Geleitet wurden sie von der Entdeckung von *Pletscher* et al., die 1963 mit der Verbindung 4-Chlormethamphetamin (**72**; PCMA) wohl die erste Substanz präsentierten, die eine spezifische Wirkung auf die Senkung des Serotoninspiegels im Rattenhirn zeigte [100]. Nach i.p. Verabreichung von 0.1mmol (17mg)/kg PCA (**71**) an Ratten fanden *Fuller* et al. 16 Stunden später nur noch 17% der Serotoninmengen verglichen mit der Kontrollgruppe [99]. Am Stickstoff und in α-Position substituierte PCA-Derivate wurden ebenfalls untersucht (siehe Tabelle 2).

Ferner ermittelten *Fuller* et al. die Werte für Amphetamin selber sowie für arylsubstituierte Amphetamine (2-Cl, 3-Cl, 4-F), wobei diese mit Ausnahme von 2-Cl (80%) die Serotoninmengen praktisch unbeeinflusst ließen. Das 3,4-Dichloramphetamin (**122**) ließ die Serotoninmenge auf 41% der Kontrollgruppe schrumpfen. Weiter haben sie festgestellt, dass die stereochemische Konfiguration keinen Einfluss auf das Ausmaß der Serotonin-Erschöpfung hatte. Interessant ist der Umstand, dass für 4-Chlorphenethylamin (**69**) in ihren Experimenten die Serotoninmengen leicht erhöht waren. Im Menschen zeigten Dosierungen von 500mg und mehr (!) keine Effekte [29].

Tabelle 2. Struktur-Aktivitäts-Beziehung von 4-chlorsubstituierten Phenylalkylaminen bezüglich ihrer Fähigkeit, die Serotoninmengen im Rattenhirn zu senken (16h nach i.p. Verabreichung; 0.1mmol/kg) [99].



Substanz	R_α	R'	R''	Serotoninmenge (% der Kontrollgruppe)
69	H	H	H	114
118	H	iPr	H	89
71 (PCA)	Me	H	H	17
72 (PCMA)	Me	Me	H	36
119	Me	Et	H	40
120	Me	iPr	H	69
121	Me	Me	Me	44
80 (CAB)	Et	H	H	58

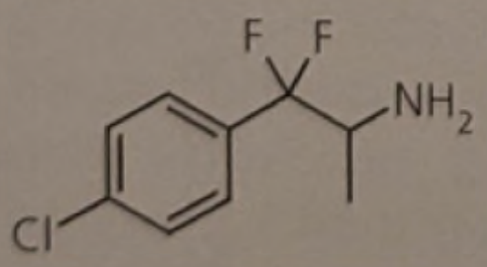
Den Einfluss des Halogenatoms in der 4-Position untersuchten *Fuller* et al. weiter im Jahre 1975 [67]. In den durchgeführten Tests bestimmten sie die Halbwertszeiten im Rattenhirn von PFA (**59**), PCA (**71**) und PBA (**82**). Weiter wurde gezeigt, dass alle drei die Aktivität von Tryptophanhydroxylase (TPH) verringerten sowie die Konzentrationen von Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Rattenhirn verminderten. Durch PCA (**71**) und PBA (**82**) dauerte die Abreicherung von 5-HT im Gehirn mindestens eine Woche; PFA (**59**) hingegen reduzierte die Konzentration von 5-HT nur kurz (2–6h) und nach 24 Stunden war diese wieder normal. Eine Vorbehandlung der Versuchstiere mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin (**123**) verhinderte bei allen geprüften Halogenamphetaminen die Erschöpfung der Serotoninmengen [67].

4-Iodamphetamin (PIA, **87**) ähnelt in vielen Hinsichten dem PCA (**71**), einschließlich Gewebeverteilung, Halbwertszeit, Hemmung der [^{14}C]-5-HT-Aufnahme sowie MAO-Inhibition (zusammengefasst in [71]). Auch die charakteristische Langzeit-Erschöpfung der Serotoninmengen durch PIA (**87**) und PCA (**71**) und ihre Unterdrückung durch vorherige Fluoxetin-Gaben sind Gemeinsamkeiten. Die selektive serotonerge Neurotoxizität von PIA (**87**) ist weniger ausgeprägt als von PCA (**71**) [71]. In MDMA-trainierten Ratten substituierte PIA (**87**) zwar vollumfänglich, jedoch nicht so potent wie PCA (**71**).

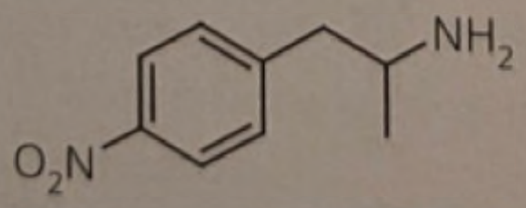
Die Mechanismen, die der serotonergen Neurotoxizität unterliegen, sind bis heute Gegenstand intensiver Debatten (zusammengefasst in [101]). Es wird vermutet, dass die Neurotoxizität mit der 5-HT-Ausschüttung und mit der Bindung als Substrat an den SERT in Zusammenhang steht. Dieser Umstand reicht aber alleine noch nicht aus, um die langanhaltende Serotonin-Abreicherung zu erklären.

Es wurden in den letzten zwei Dekaden einige strukturelle Abwandlungen neurotoxischer Modellverbindungen getätigt, um mehr Einblick in die neuronalen Mechanismen zu erlangen. Es sollte hier nur flüchtig ein Einblick in die strukturelle Modifikation gegeben werden. Der interessierte Leser sei auf die originalen Artikel verwiesen [54, 65, 101].

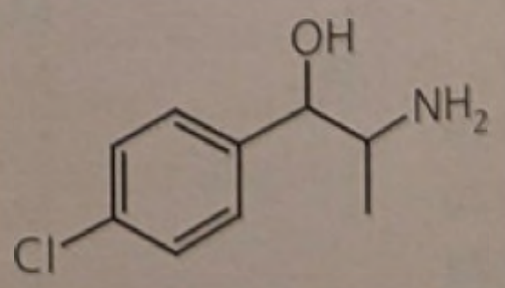
Harvey et. al. untersuchte nebst den Halogenamphetaminen PFA (**59**), PCA (**71**) und PBA (**82**) auch das β,β-Difluor-4-chloramphetamin (**126**) [68]: alle bis auf PFA (**59**) zeigten im Tiermodell verringerte Serotoninwerte. Es wurden auch hier die neurotoxischen Effekte durch Vorbehandeln mit Fluoxetin aufgehoben. *Smith*, *Burrows* und *Miano* bestätigten die Neurotoxizität einerseits von PCA (**71**), und andererseits auch von 4-Nitroamphetamin (4-NA, PNA, **98**) [15]. Die Hypothese, dass die Hydroxylierung in der Beta-Position für die Neurotoxizität von PCA (**71**) verantwortlich ist, konnten sie durch Messen aller vier Stereoisomere von 4-Chlornorephedrin (**127**) nicht bestätigen, da diese in ihren Versuchen nicht neurotoxisch waren [15].



126



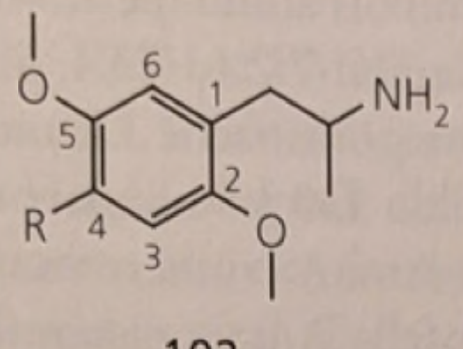
98



127

6.3.5. 4-Substituierte Phenylalkylamine als 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass Phenylalkylamine für hohe 5-HT_{2A}-Affinität idealerweise das 2,5-Dimethoxy-Substitutionsmuster zusammen mit einem kleinen lipophilen Rest in Position 4 aufweisen (Struktur **102**). Die Aktivierung dieses Serotoninrezeptor-Subtyps wird als primäres Wirkprinzip von psychedelischen Phenylalkylaminen betrachtet (siehe Kapitel 8.5.1).



102

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass je nach Eigenschaft des 4-Substituenten die beiden Methoxygruppen für eine hohe Affinität nicht mehr unbedingt notwendig sind (Abb. 1) [102, 103]. So zeigte beispielsweise Substanz **128** (K_i= 18nM) zum [^{3}H]Ketanserin-

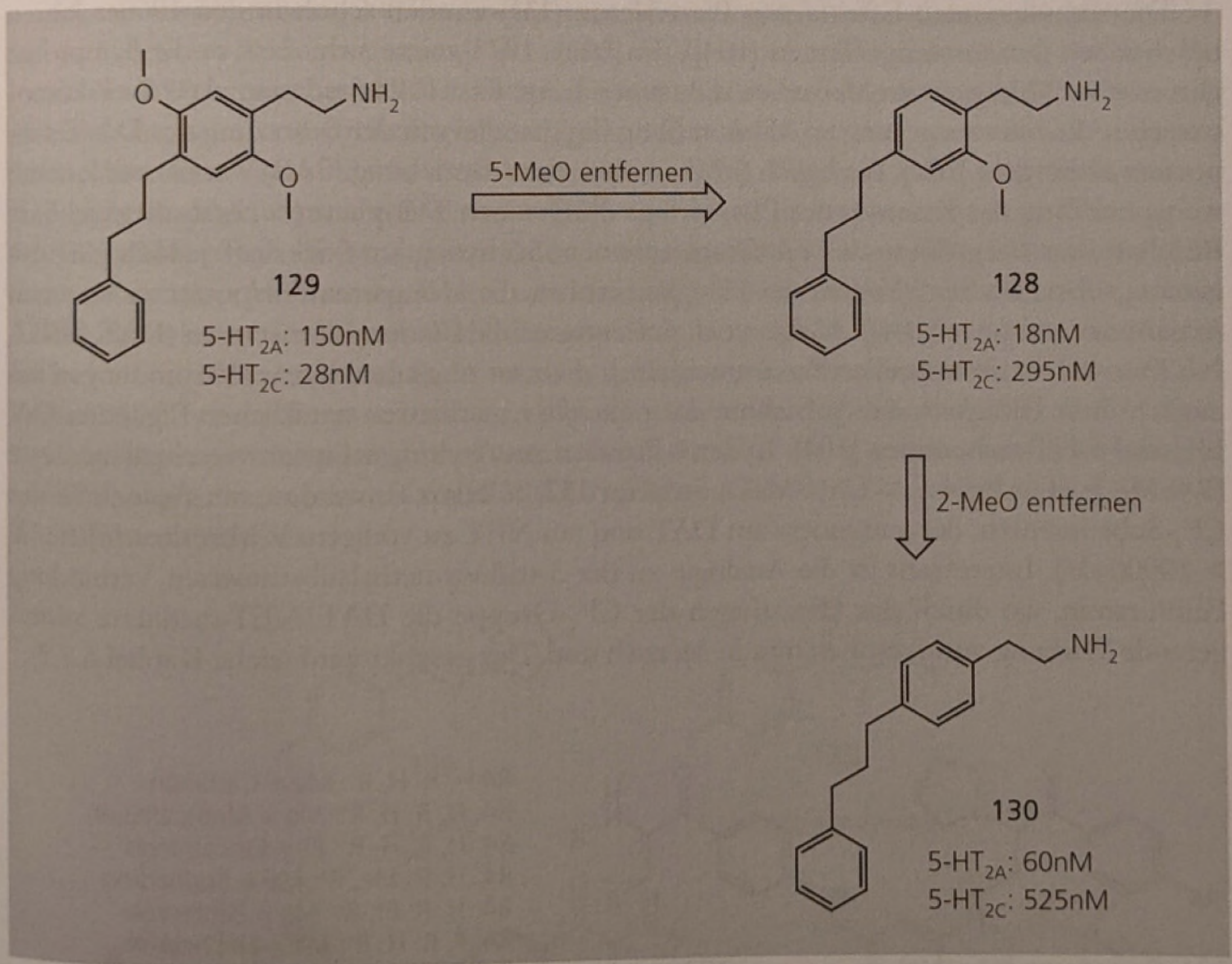
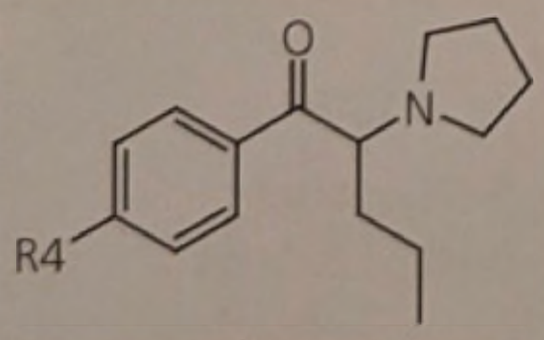


Abb. 1. Selbst ohne die 5- und 2-MeO-Gruppe kann mit Phenethylaminen eine relativ hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor erreicht werden – vorausgesetzt, ein großer und zugleich lipophiler 4-Substituent ist vorhanden. Solche Liganden erwiesen sich allerdings als Antagonisten; der agonistische Bindungscharakter geht verloren [102, 103].

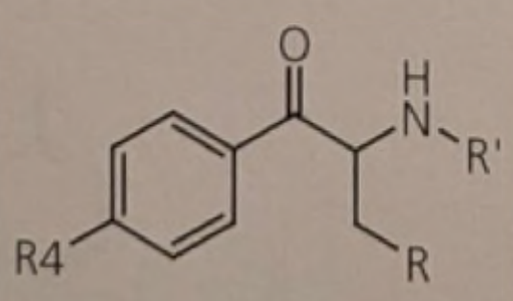
markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor eine erhöhte Affinität im Vergleich zu **129** (K_i= 150nM). Zum [^{3}H]Mesulergin-markierten r5-HT_{2C}-Rezeptor war die Affinität von **128** (K_i= 295nM) im Vergleich zu **129** (K_i= 28nM) etwas gesenkt. Auch das Weglassen beider MeO-Gruppen ergibt im Falle eines großen, lipophilen 4-Substituenten noch eine relativ hohe Affinität: So weist Substanz **130** (K_i= 60nM) immer noch eine beachtliche Affinität zum r5-HT_{2A}-Rezeptor auf, am r5-HT_{2C}-Rezeptor ist sie jedoch deutlich gesenkt (K_i= 525nM) [102, 103]. Anzufügen ist jedoch, dass sich Verbindungen mit einem derart großen (lipophilen) Rest in Position 4 als Antagonisten erwiesen [102, 103], und bis anhin die 2,5-MeO-Gruppen für eine agonistische Aktivität erforderlich sind (siehe Kapitel 7.2.1, 7.3.4, 8.5.1). Durch die geeignete Auswahl des 4-Substituenten können also antagonistische Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors erhalten werden. Das enorm lipophile Gebilde **130** kombiniert mit den wenigen pharmakophoren Gruppen (zwei Arylteile mit einem Amin) erinnert zumindest vom Konzept her an die lipophilen AMDA-Derivate, die ebenfalls Antagonisten dieses Rezeptor-Subtyps sind (siehe Kapitel 3.15).

6.3.6. Beta-Keto-Funktionalisierung (bk-Verbindungen)

Die stimulierenden Effekte von Pyrovaleron (**131**) wurden schon in den 1960er Jahren beschrieben (zusammengefasst in [104]). Im Jahre 1973 zeigte sich, dass es die Symptome chronischer Müdigkeit im Menschen reduzieren kann. Erst 1993 fand man, dass die lokomotorische Aktivitätssteigerung an Mäusen (2mg/kg) parallel mit der Besetzung des DA-Transporters einhergeht [104]. Bezüglich Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR) war bis vor kurzem wenig bekannt; das Ersetzen des Phenylrings durch einen Thiophenrest ergab vergleichbare Resultate, das Vergrößern des Fünfrings zu einem Sechsring am Stickstoff jedoch ging mit einem „substanziellen" Verlust der Fähigkeit einher, die Monoamintransporter zu hemmen (zusammengefasst in [104]). *Meltzer* et al. präsentieren die Bindungskonstanten (DAT, SERT, NET) sowie die strukturellen Zusammenhänge diverser ringsubstituierter Verbindungen bezüglich ihrer Fähigkeit, die Aufnahme der radioaktiv markierten natürlichen Liganden DA, NE und 5-HT zu hemmen [104]. In der 4-Position am Arylring schienen verschiedene Reste (R4: Me > H > Br > F ≈ I >> MeO; Struktur **132**) toleriert zu werden, mit Ausnahme des CF_3-Substituenten, der zumindest am DAT und am NET zu völligem Wirkverlust führte (K_i > 10000nM). Interessant ist die Analogie zu der 3-trifluormethylsubstituierten Verbindung Fenfluramin, wo durch das Hinzufügen der CF_3-Gruppe die DAT/NET-mediierte stimulierende Wirkung von Amphetamin in Mensch und Tier gesenkt wird (siehe Kapitel 6.2.2).



131; Pyrovaleron (R4 = Me)
132



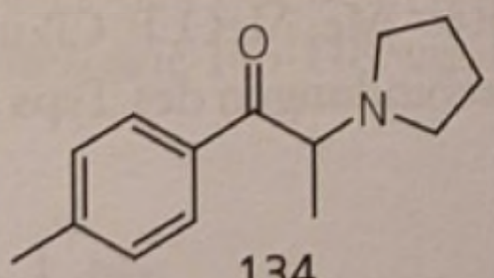
133

R4:H, R: H, R': Me = Cathinon
R4: H, R: H, R': Me = Methcathinon
R4: H, R: H, R': Et = Ethcathinon
R4: H, R: Me, R': Me = Buphedron
R4: H, R: Et, R': Me = Pentedron
R4: F, R: H, R': Me = Flephedron
R4: Br, R: H, R': Me = Brephedron
R4: Me, R: H, R': Me = Mephedron
R4: Me, R: H, R':Et = 4-Methylethcathinon
R4: Me, R: H, R': Bn = Benzedron
R4: MeO, R: H, R': Me = Methedron

Im gleichen *In-vitro*-Assay war Pyrovaleron (**131**) 20-mal affiner zum DAT und neunmal potenter in der DA-Wiederaufnahmehemmung als Cocain. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die biologische Aktivität hauptsächlich vom *S*-Enantiomer herrührt [104].

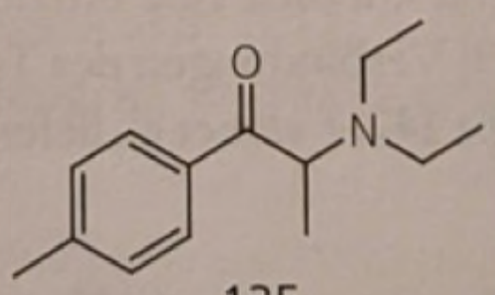
In den letzten Jahren ist eine schier unüberblickbare Anzahl an Cathinonderivaten aufgetaucht (Buphedron (= MBP), Pentedron, Flephedron (= 4-FMC; bekannt sind auch die Positionsisomere 2-FMC, 3-FMC), Brephedron (= 4-BMC), Mephedron (= 4-MeMC; MCAT; 4-Methylmethcathinon; 4-Methylephedron), Benzedron (= 4-MBC), 4-Methylethcathinon (= 4-MEC), Methedron (= bk-PMMA; PMMC; 4-Methoxymethcathinon; Methoxyphedrin), 3,4-Dimethylmethcathinon (= 3,4-DMeMC) etc.). Zum Teil wurden sie – beispielsweise getarnt als Badesalz, Kakteendünger oder mit dem Label „*not for human consumption*" – in Internet-Shops zum Kauf angeboten. Mit der Strukturformel **133** kann man sich einen einfachen Überblick verschaffen. Denkbar sind allerhand Variationen unter Einbezug weiterer (multi)Substitutionsmuster am Aromaten, an der Seitenkette und dem Stickstoffatom; es sei auf weiterführende Literatur verwiesen (z. B. [141-144]; siehe auch Kapitel 3.5 und 7.5.7.3, für arylunsubstituierte β-OH-, β-Halogen- und β-SH-Derivate das Kapitel 3.5, für β-Methyl- und β-Methylidenderivate Kapitel 3.8 und für β-funktionalisierte 2,4,5-trisubstituierte Phenethylamine Kapitel 8.5.25).

Maurer veröffentlichte 2003 in einer kurzen Mitteilung das Auftauchen von 4-MPPP (**134**) auf dem illegalen Betäubungsmittelmarkt [105]. Es ist strukturell stark verwandt mit dem Pyrovaleron (**131**), weist aber eine um zwei C-Einheiten kürzere Seitenkette auf. Obwohl wenig pharmakologische und toxikologische Eigenschaften bekannt sind, vermutet er aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Amfepramon (**135**), Cathinon (**136**) und Methcathinon (**137**, siehe Kapitel 3.5) sowie Bupropion (**138**) eine mögliche amphetaminartige Wirkung für 4-MPPP (**134**). Auch die strukturelle Nähe zum stimulierend wirkenden Pyrovaleron (**131**) untermauert diese Vermutung. Weiter werden in dem Zusammenhang die am metabolischen Abbau involvierten Cytochrom-P450-Enzyme diskutiert. Eine Übersicht zum Metabolismus findet sich in [106]. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Substanz **134** auch das Kürzel MPPP trägt, dieses jedoch eigentlich für das berühmt gewordene Opioid 1-**M**ethyl-4-**p**henyl-4-**p**ropionoxy**p**iperidin verwendet wird, das eine völlig andere chemische Struktur und Wirkung aufweist (siehe Kapitel 3.12.4.1). Daher sollte für **134** ausschließlich das Kürzel 4-MPPP verwendet werden.



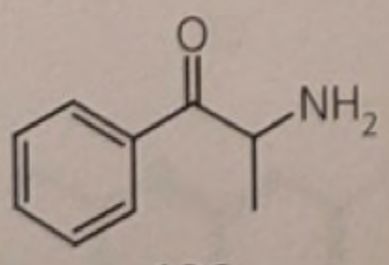
134

4-MPPP



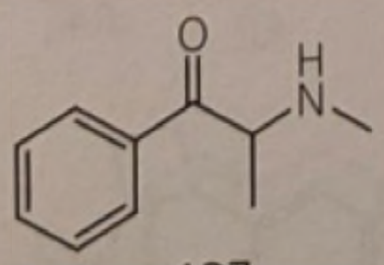
135

Ampfepramon



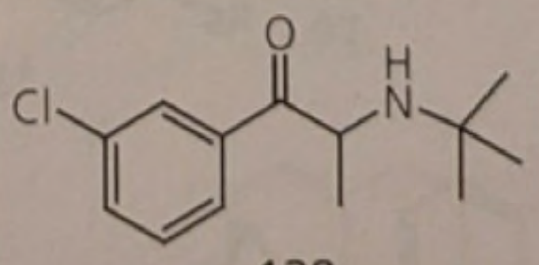
136

Cathinon



137

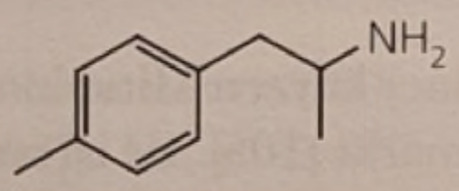
Methcathinon



138

Bupropion

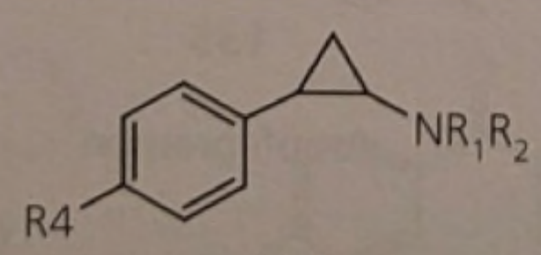
Interessant ist der Vergleich von Pyrovaleron (**131**) oder 4-MPPP (**134**) zum *para*-Tolylaminopropan (4-Methylamphetamin; 4-MeA, pTAP, **40**): es substituierte in einer Drug-Discrimination-Studie für *S*-Amphetamin (ED_{50} 0.42 mg/kg, Ratten) nur partiell [60]. Im Vergleich zu Amphetamin erwies sich pTAP (**40**) als nur schwach antriebssteigernd (i.p. Maus; 9% der Wirkstärke von Amphetamin) [10]. Daher ist davon auszugehen, dass pTAP (**40**) im Menschen nur sehr schwach ausgeprägte amphetaminähnliche Wirkungen erzeugt, auch wenn es in zahlreichen Speedproben zusammen mit Amphetamin gefunden wurde [149]. Obschon **40** *in vitro* potent 5-HT, DA und NE freisetzt [61], wurde *in vivo* eine für 5-HT bedeutend höhere und für DA tiefere Freisetzung festgestellt, was an der 5-HT-bedingten Stimulierung der 5-HT_{2C}-Rezeptoren und darauffolgenden Dämpfung der DA-Freisetzung liegen könnte [151]. Auch die 5-HT-bedingte GABA-Freisetzung kann die DA-Freisetzung hemmen [150]. Die 4-Methylgruppe in **40** ändert demnach die Eigenschaften im Vergleich zu Amphetamin bedeutend. Umgekehrt befähigt eine β-Keto-Funktionalisierung zusammen mit einer eventuell längeren Seitenkette und einer *N*,*N*-Dialkylierung (Pyrrolidin) die Verbindungen des Typs **132**, als Wiederaufnahmehemmer der Monoamine zu wirken, was letztendlich ebenfalls zu einer Psychostimulation führt. Mehr Informationen zur β-Keto-Funktionalisierung arylunsubstituierter Verbindungen siehe Kapitel 3.5, und zur *N*,*N*-Dialkylierung Kapitel 3.2.1.



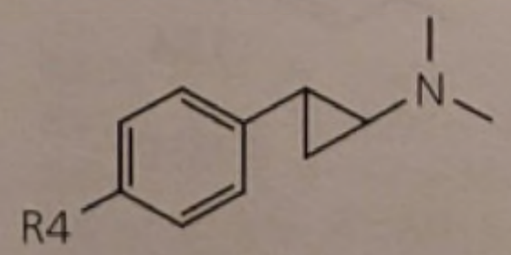
40; pTAP; 4-MeA

6.3.7. MAO-Inhibitoren

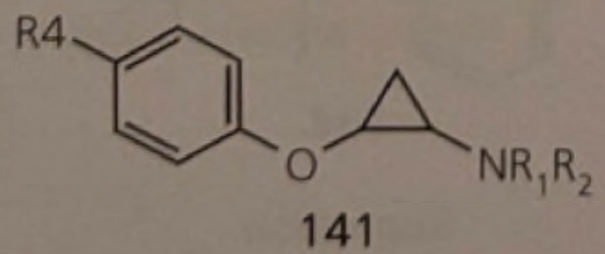
Die nachstehenden Verbindungen (**139**-**143**) wurden auf ihr Pozential hin untersucht, die Monoaminoxidase (MAO) zu hemmen (siehe auch Exkurs Aminoxidasen). Das unsubstituierte und *trans*-angeordnete Tranylcypromin (**144**) könnte man als Mutterverbindung bezeichnen; es wird bis heute als MAO-Hemmer zur Behandlung von Depressionen eingesetzt (siehe Kapitel 3.11). In diesem Zusammenhang untersuchten *Zirkle* et al. Verbindungen des Typs **139** (R4= Me, MeO, CF_3, Cl) [107]. Für die Verbindungen des Typs **140** (R4= OH, MeO, NMe_2, Cl) wurde erst kürzlich eine effiziente Synthese publiziert [108]. Weiter untersuchten *Finkelstein* et al. [109] Verbindungen des Typs **141** (R4= Me, MeO, F, Cl) und *Burger* et al. [110] Substanzen des Typs **142**. *Fuller* et al. lieferten zu Verbindungen des Typs **143** (R4= Me, MeO,



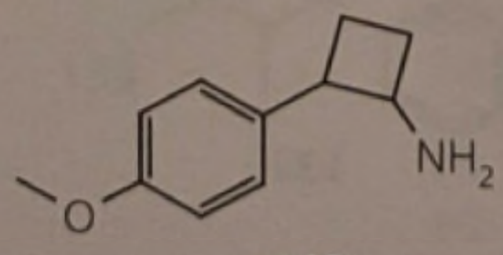
139



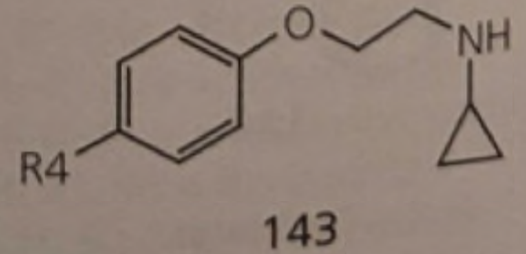
140



141



142



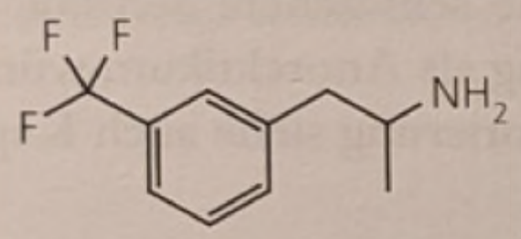
143

NH_2, Br) experimentelle Daten zur MAO-inhibitorischen Aktivität, und versuchten diese mit berechneten chemoelektronischen Konstanten (*Hammett* σ und π) zu korrelieren [111].

6.3.8. Anorektika

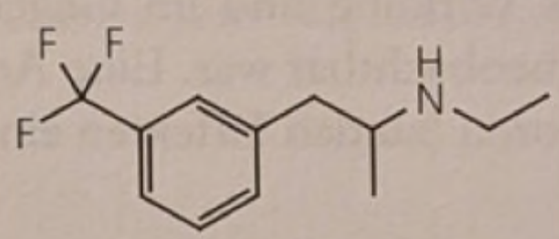
Seit der Entdeckung von Amphetamin weiß man von seinen stimulierenden und anorektischen Eigenschaften (zum detaillierten geschichtlichen Werdegang siehe Kapitel 2). Erst in den 1960er Jahren gelang es Wissenschaftern, diese beiden Wirkungen zu trennen, und sie begannen mit der intensiven Forschung zugunsten eines geeigneteren Anorektikums.

Es sind massenhaft Variationen am Amphetamingerüst durchgespielt worden, so zum Beispiel *N*-Substitutionen, Änderungen an der Seitenkette (z.B. Einführen von Substituenten, oder Einbinden in Alicyclen oder Azacyclen; siehe Unterkapitel des Kapitels 3), und natürlich das hier diskutierte Einführen von Substituenten am Benzenring: *Holland* et al. synthetisierten verschiedene arylsubstituierte Amphetamine, untersuchten den Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und bestimmten qualitativ die anorektische Wirkung [53]. Dabei trat offenbar das *meta*-Trifluoromethylderivat **144** (= Norfenfluramin) als besonders günstig hervor. Aus ihm entstand schließlich das Anorektikum Fenfluramin (**133**; siehe Kapitel 6.2.2 sowie Exkurs Anorektika).



144

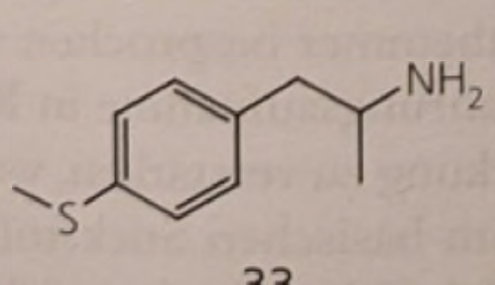
Norfenfluramin



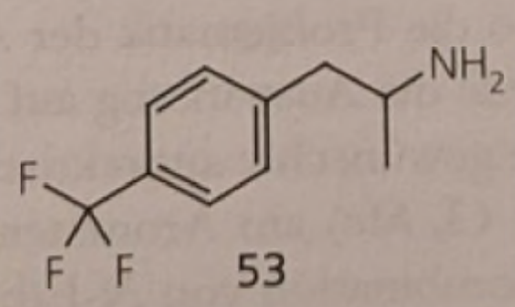
133

Fenfluramin

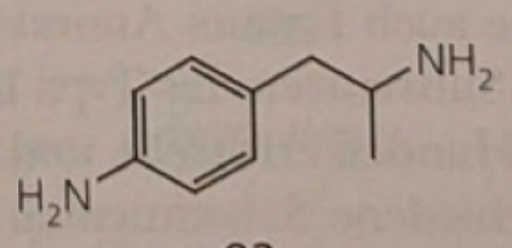
Unter den untersuchten Verbindungen zeigten auch 4-substituierte Amphetamine eine anorektische Wirkung (Versuchstiere: Ratten): die 4-SMe-, 4-CF_3- und 4-NH_2-Derivate 4-MTA (**33**), 4-TFMA (P-1726, **53**) und 4-AA (**92**) wiesen eine mittlere (ED_{50}= 5–10mg/kg), und 4-DMAA (**95**) eine höhere (ED_{50}= 5mg/kg) hungerunterdrückende Aktivität auf [53]. Substanz **38** erwies sich nur noch als sehr schwach aktiv (ED_{50}= 10-30mg/kg), und die restlichen Derivate **46** sowie **145**-**148** wurden bis 30mg/kg als inaktiv eingeordnet.



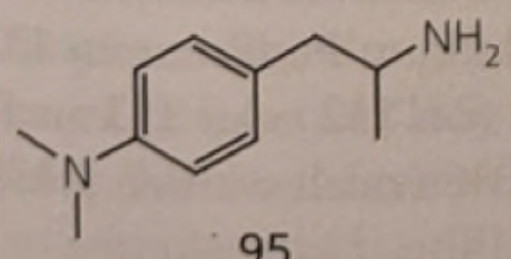
33



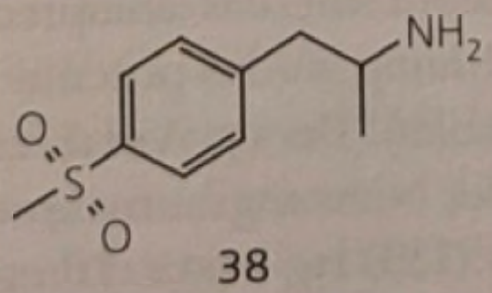
53



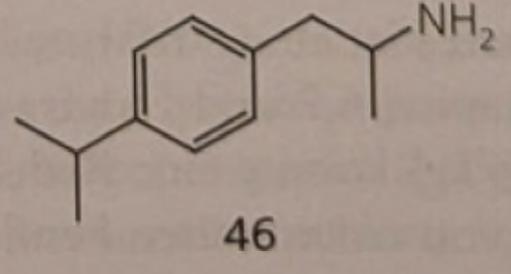
92



95

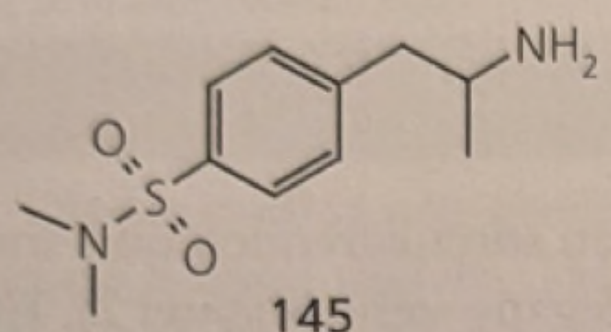


38

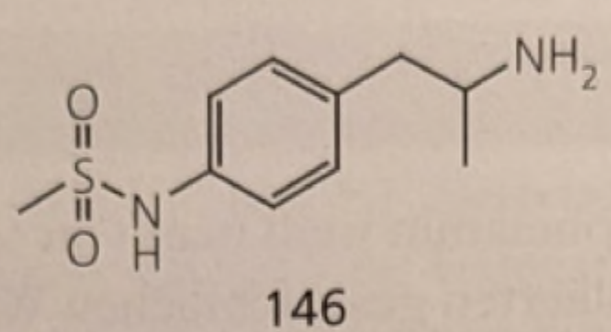


46

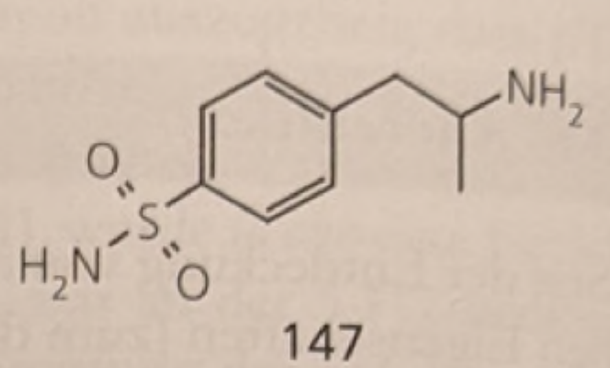
Den Autoren fiel im Speziellen auf, dass bei den Versuchstieren im Falle von den Substanzen **53** und **144** (4-CF_3 sowie 3-CF_3 substituiert) keine beobachtbare ZNS-Stimulierung erfolgte [53]. Damit zeigten sie vermutlich erstmals, dass es möglich ist, die anorektischen von den ZNS-stimulierenden Eigenschaften zu trennen.



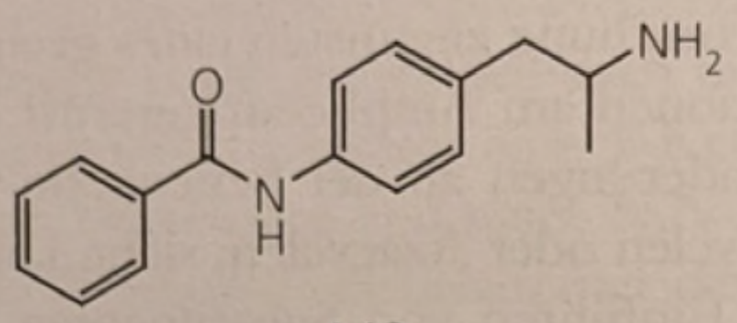
145



146

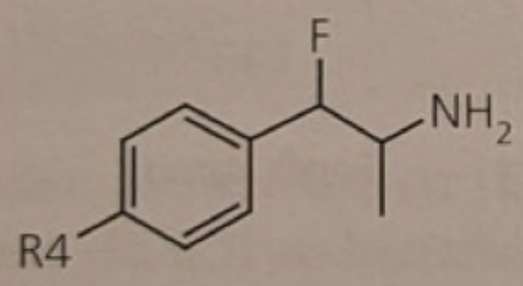


147

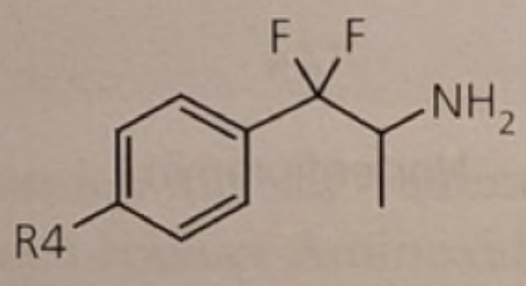


148

Die Verfasser eines 1973 erschienenen Patents schrieben den sympathomimetischen und im Versuchstier oral wirksamen Fluorverbindungen **149**-**150** (R4= H, F, Cl, Br) eine Affinität sowohl zu den Alpha- wie auch zu den Betarezeptoren zu [112]. Weiter erwähnten sie eine stärkere periphere Wirkung und im Gegenzug eine schwächere zentrale Wirkung, als sie bei Amphetamin beobachtbar war. Eine Anwendung als Anorektikum würde sich anbieten, schreiben die Autoren (zu den Effekten einer β-Fluorierung siehe auch Kapitel 3.5).



149



150

Die Verbindungen des Typs **151** erwiesen sich nicht nur als schwache MAO-Hemmer [113]; sie erinnern in ihrer Struktur an das Anorektikum Chlorphentermin (**79**, auch 4-Chlorphentermin. siehe auch Phentermin im Kapitel 3.7). Chlorphentermin (**79**) wurde seit den 1960er Jahren unter Namen wie Pre-Sate®, Apsedon®, Desopimon® und Lucofen® vermarktet (Abb. 2), jedoch aufgrund des Verdachts auf Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen (siehe auch Exkurs Anorektika, wo die Problematik der Appetithemmer besprochen wird). Von Substanzen des Typs **151** wurde die Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme in Ratten und Hunden erforscht, und um die gewünschte anorektische Wirkung zu verstärken, wurden verschiedene Substituenten (R4 = Cl, Me) am Aromaten und am basischen Stickstoff (H, Me, Et, COMe) eingeführt. Die Kombination von *N*-Ethyl- und 4-Chlorsubstituent (Struktur **152**) erwies sich als ähnlich potent wie das entsprechende 3-Trifluormethylderivat **153** (letzteres ist eine strukturelle Anlehnung an das potente Anorektikum Fenfluramin **133**, siehe Kapitel 6.2 und Exkurs Anorektika). Bei i.p. Verabreichung von **152** oder **153** an Ratten (6mg/kg) konnte eine Reduktion der Nahrungsaufnahme um 50% erzielt werden [113]. Der ED_{50}von racemischen Fenfluramin (**133**) lag bei ca. 10mg/kg [114].

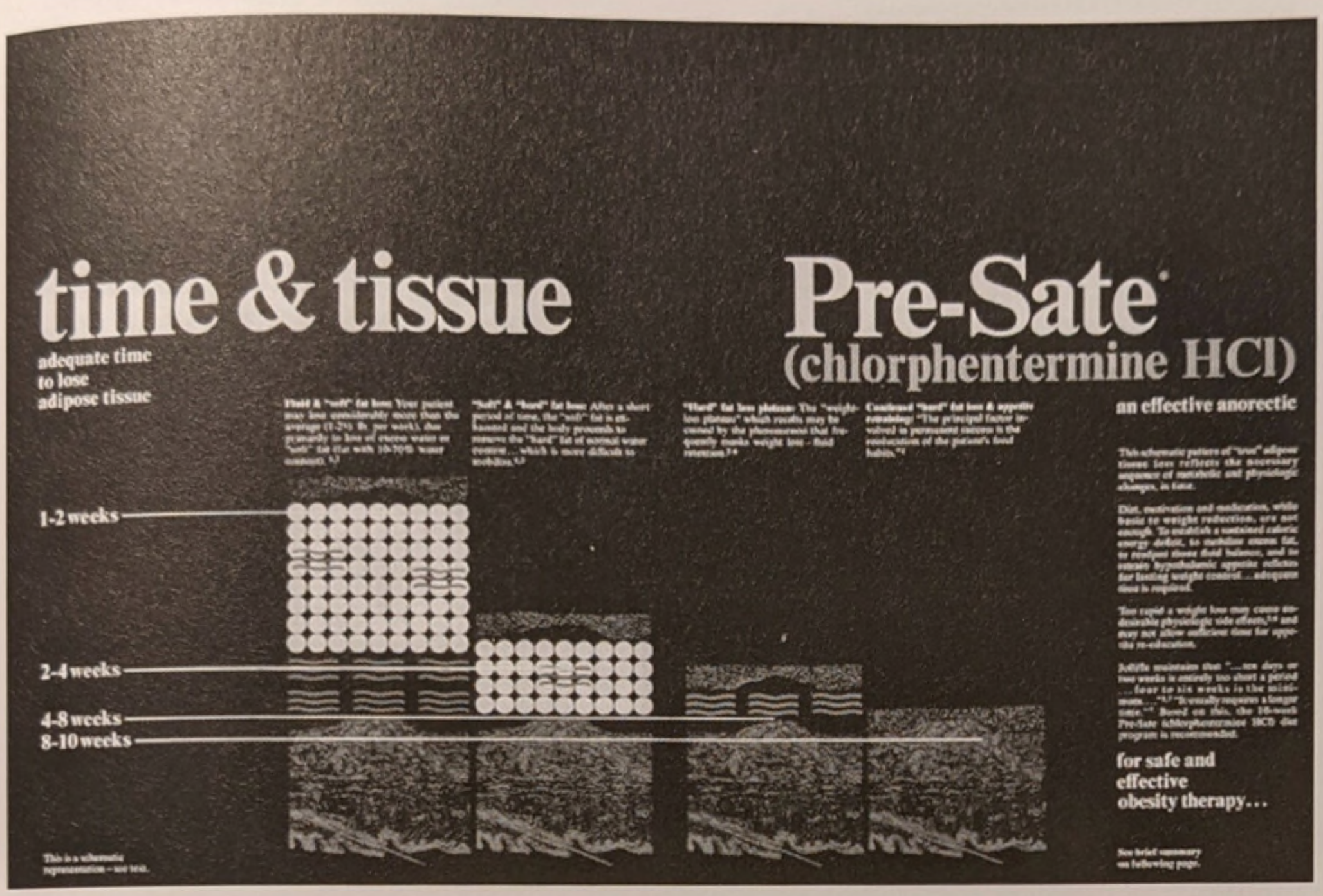
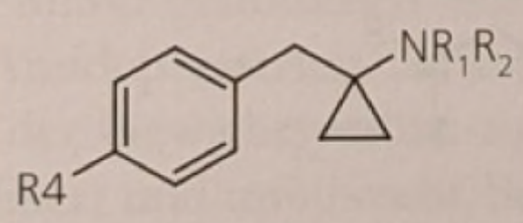
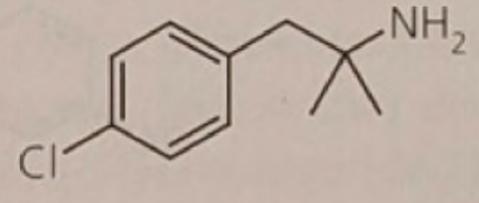


Abb. 2. Werbung des ehemals vermarkteten Anorektikums Pre-Sate® (4-Chlorphentermin, **79**). *Warner-Chilcott*, 1967.

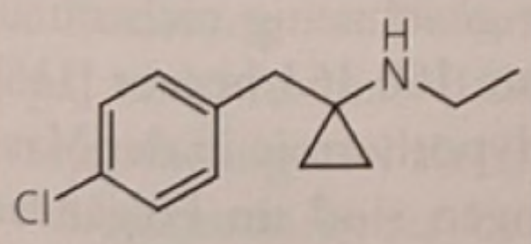


151

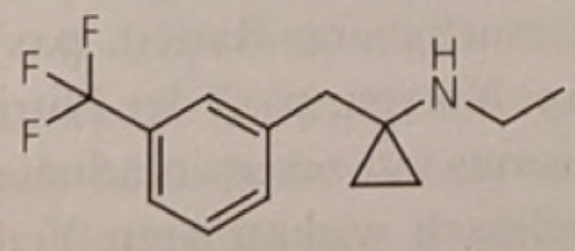


79

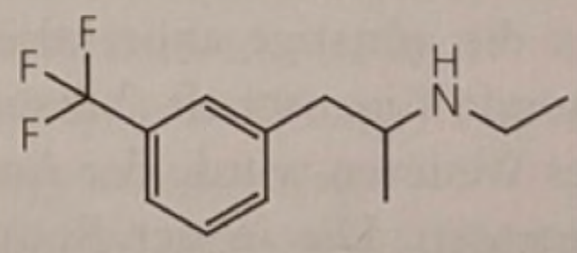
4-Chlorphentermin



152



153



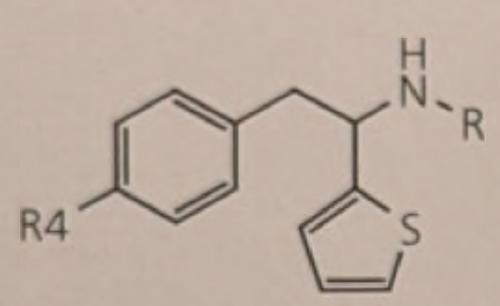
133

Fenfluramin

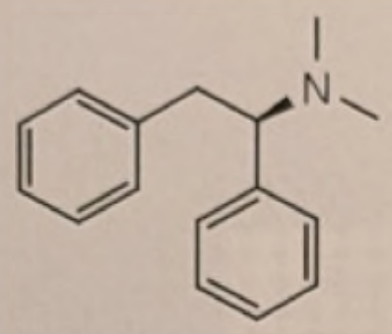
Anorektika zu finden, die nicht stimulierend sind, war auch das Ziel bei den vorliegenden Thiophenverbindungen **154** (R4: F, Cl, Br, CF_3, CH_3, OCH_3, and NO_2), die gleichzeitig Analoge zu Lefetamin (**155**) sind [115]. Lefetamin (**155**) bindet an die Opioidrezeptoren bei simultaner Wiederaufnahmehemmung von Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE) und wirkt so stimulatorisch und analgetisch (siehe Kapitel 3.6). Nach seiner Entwicklung in den

1940er Jahren wurde es vor allem in Japan in den 1950er Jahren auch auf dem illegalen Markt angepriesen.

Bei den Substanzen des Typs **154** mit anorektischer Wirkung (Ratten, i.p. Verabreichung) ist anzumerken, dass die verabreichten Dosierungen jeweils rund fünf- bis zehnmal höher als bei der Vergleichssubstanz Amphetamin waren, um entsprechende Effekte zu erzielen [115]. Aufgefallen ist, dass bei den 4-substituierten Verbindungen die motorische Aktivität – sofern sie beeinflusst wurde – jeweils gesenkt wurde (als Vergleich: bei den 3-substituierten Verbindungen erfolgten Effekte in beide Richtungen, siehe Kapitel 6.2.3.3). Die an Mäusen durchgeführte Bestimmung der LD_{50} weist auf die akute Ungiftigkeit des Acetamids **156** hin, das nach mehreren 100 mg/kg (!) den LD_{50}-Wert nicht erreichte [115].

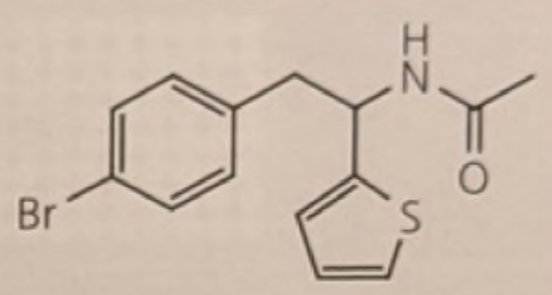


154



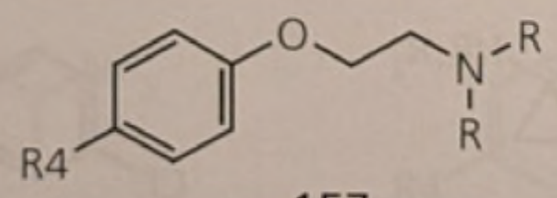
155

Lefetamin



156

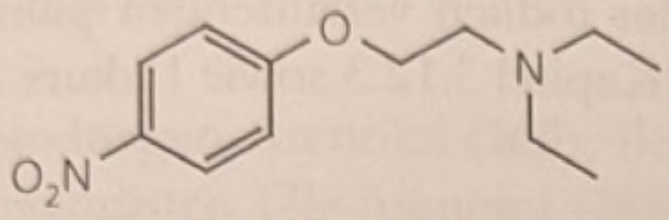
Wirkstoffe des Typs **157** (R4=CN, NO_2, SMe, CF_3 u.a., *N*-Substitution: Alkyl, Cycloalkyl, Sulfonamide etc.) untersuchten *Shadbolt* et al. als potenziell hungerunterdrückende Agentien [116].



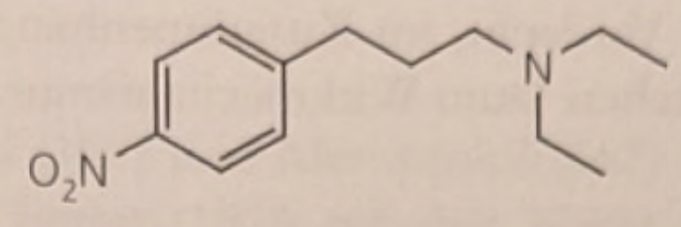
157

Sie charakterisierten weiter die Substanzen **158-163** in diversen Variationen und hoben die günstige anorektische (Versuchstiere: Ratten, p.o.), aber gleichzeitig nichtstimulierende Eigenschaft (Versuchstiere: Katzen, p.o.) der Nitrilderivate **160-163** hervor [116]. Des Weiteren wurde der Antagonismus zur reserpininduzierten Hypothermie in der Maus gemessen. Die in der Ratte anorektisch wirksamsten Verbindungen sind im Folgenden mit ihren ED_{50}-Werten aufgelistet. Vergleichsubstanz war rac. Amphetamin mit einem ED_{50}= 6.9mg/kg. Für die entsprechende CF_3-Derivate liegen keine ED_{50}-Werte vor, da die Verringerung der Nahrungsaufnahme bei der höchsten geprüften Dosierung <10% war. Dies ist insofern erwähnenswert, da das Derivat 4-Trifluormethylamphetamin (**53**) sich als hungerunterdrückende Substanz erwies (ED_{50} ca. 5–10mg/kg) [53]. Wie die Trifluormethylgruppe besitzen auch die Nitril- sowie Nitrogruppe stark elektronenziehende Eigenschaften. Der Phenylring wird also elektronenarm; diese Gemeinsamkeit könnte ein Grund sein, weshalb die hungerunterdrückenden und stimulierenden Wirkungen in einem günstigeren Verhältnis zueinander stehen. Es ist vielmehr eine Hypothese, die aber durch den Umstand gestützt wird, dass verschiedene Moleküle, die sich in der Entwicklungsphase

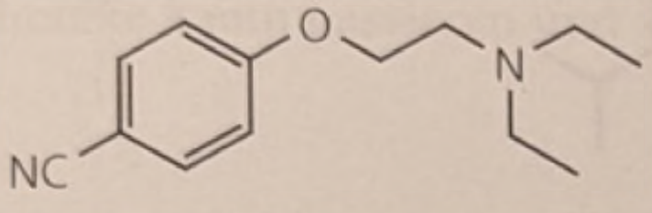
zum Anorektikum befinden oder befanden, eine CF_3-Gruppe tragen (siehe Kapitel 6.2.2 sowie Exkurs Anorektika).



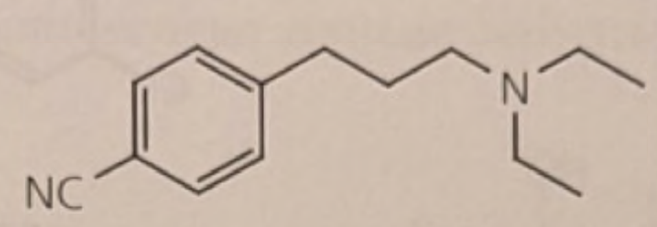
158: ED_{50} = 10.8mg/kg



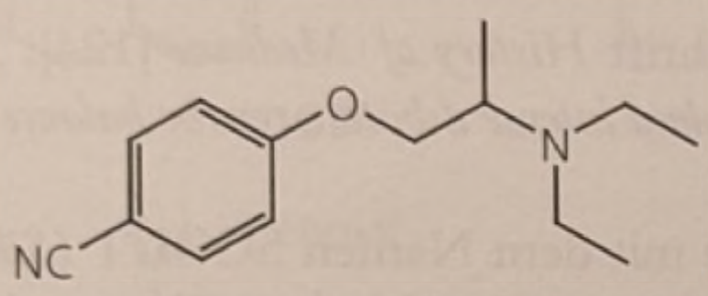
159: ED_{50}= 5mg/kg



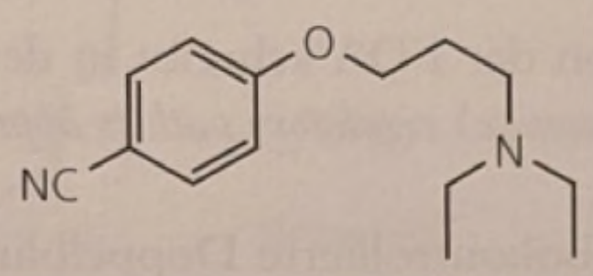
160: ED_{50} = 23.5mg/kg



161: ED_{50}= 25mg/kg



162: ED_{50}= 5mg/kg

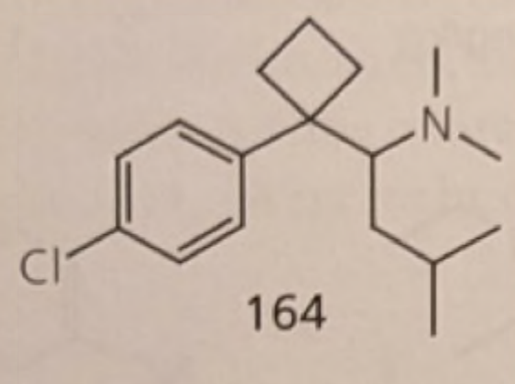


163: ED_{50}= 21mg/kg

Sibutramin (**164**) [117-119] ist ein weiteres Anorektikum aus der Familie der Phenethylamine, das den Sprung auf den Markt geschafft hat, sich dort kurze Zeit hielt und mittlerweile wieder vom Markt genommen wurde. Ursprünglich wurde Sibutramin (**164**) von der Firma *Abbott* als Antidepressivum entwickelt. In ersten klinischen Studien fiel an den Probanden vor allem der Gewichtsverlust auf. Sibutramin (**164**) wurde deshalb als potenzielles Anorektikum profiliert und untersucht. Seine beiden Metaboliten (*N*-Desmethyl und bis-*N*-desmethyl) hemmen sehr wirkungsvoll die Nahrungsaufnahme von Versuchstieren, zusätzlich wurden die Nebenwirkungen als gering eingestuft [120]. Später bewies Sibutramin (**164**) eine mit Dexfenfluramin (siehe Kapitel 6.2.2) vergleichbare Wirksamkeit in übergewichtigen Probanden (zusammengefasst in [121]). Im Jahre 1997 erhielt Sibutramin (**164**) schließlich die Zulassung zur Behandlung von Adipositas und wurde unter Namen wie Reductil® (Europa) und Meridia® (USA) vermarktet. Die Behandlung mit Sibutramin (10 mg/Tag) war rezeptpflichtig und ab einem Body-Mass-Index (BMI) von >30kg/m^2 angezeigt.

Sibutramin geriet kurz nach Marktzulassung in die Schlagzeilen, weil es bei Patienten den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhte. Erinnerungen an frühere Anorektika-Desaster wurden wach, wo Medikamente wie Aminorex (siehe Kapitel 3.12.3) oder Fenfluramin (siehe Kapitel 6.2.2) Aufgrund ihrer Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen werden mussten (siehe Exkurs Anorektika). In den USA sollen schwere Nebenwirkungen, darunter 29 Todesfälle beobachtet worden sein [145; in Italien wurde Sibutramin 2002 [122], und in der Schweiz [123], EU und USA 2010 vom Markt zurückgezogen [146]. Das Pharmaunternehmen *Abbott* stellte dagegen fest, dass die Rate der Todesfälle bei den weltweit 8.5 Millionen Sibutraminnutzern insgesamt niedriger sei als in einer vergleichbaren adipösen Population (zusammengefasst in [122]).

Sibutramin (**164**) greift als Serotonin- und Norepinephrinwiederaufnahmehemmer (SNRI) in die zentralen Grundlagen von Hunger- und Sättigungsgefühl ein, ist aber kein Substrat des Serotonintransporters (SERT). Anorektika, die Substrate des SERT sind, stehen allgemein im Verdacht, im Zusammenhang mit der tödlich verlaufenden pulmonalen Hypertonie zu stehen (zum Wirkmechanismus: siehe Kapitel 3.12.3 sowie Exkurs Anorektika).



164

Sibutramin

Coleman von der FDA schreibt in der Zeitschrift *History of Medicine* [124]: „*Like dexfenfluramine, sibutramine's regulatory path to approval involved intense debates over the balance of its benefits and risks.*" [a)]

Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit dem Namen SCOUT (*Sibutramine cardiovascular outcome trial*) an etwa zehntausend Personen, die nicht nur übergewichtig waren, sondern auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko trugen, kam zu folgendem Zwischenergebnis: „*Six-week treatment with Sibutramine appears to be efficacious, tolerable and safe in a high-risk population for whom Sibutramine is usually contraindicated.*" [b)] [125]. Die SCOUT-Studie begann 2002 und wurde 6 Jahre lang durchgeführt. In den Auswertungsergebnissen vom Oktober 2009 zeichnete sich ab, dass Zwischenfälle im kardiovaskulären Bereich (Herzattacken und Schlaganfälle) in der Sibutramingruppe häufiger auftraten als in der Placebogruppe. Da die Effektivität zudem auch nur mäßig war, empfahl das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der *European Medicine Agency* (EMEA), am 21. Januar 2010, die Zulassung vorläufig zu entziehen und Sibutramin vom Markt zu nehmen [126].

6.3.9. Mit Beta-Rezeptoren interagierende Derivate

Wie schon in Kapitel 6.1.2 besprochen, haben die meisten Betablocker eine Aryloxypropanolaminstruktur (Abb. 3) und enden auf die Silbe -olol. Durch Variation von Aryl- und *N*-Substituenten können Selektivitäten und die funktionelle Aktivität an den Betarezeptoren beeinflusst werden.

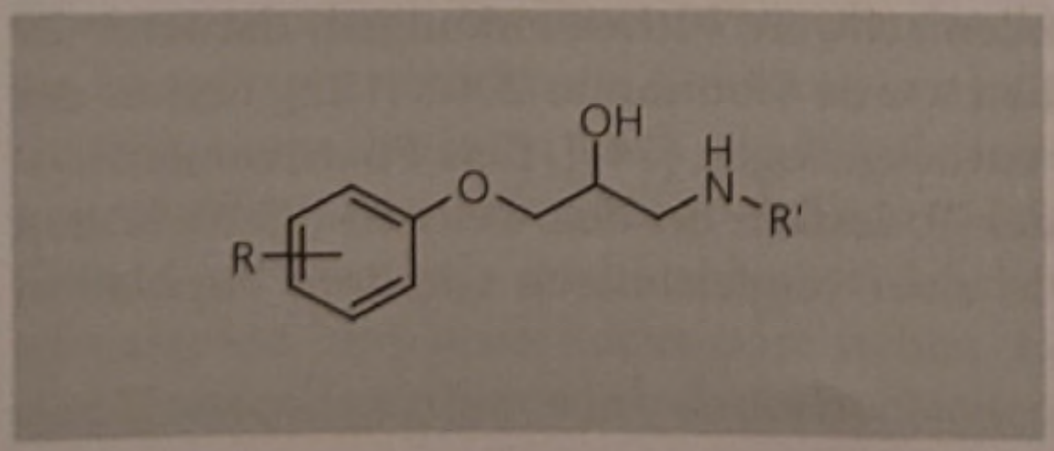


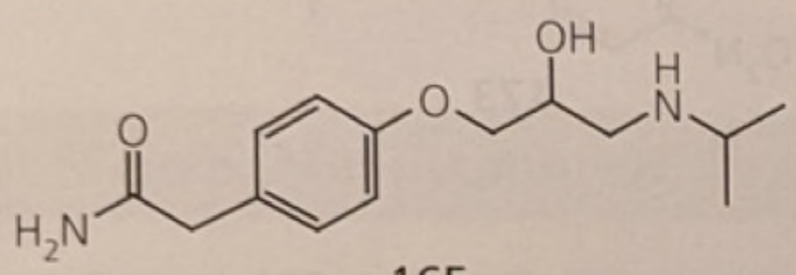
Abb. 3. Grundstruktur der Aryloxypropanolamine. Sie ist in zahlreichen Betablockern zu finden.

[a)] „Wie bei Dexfenfluramin führte man auf dem aufsichtsrechtlichen Weg bis zur Zulassung für Sibutramin intensive Debatten über die Abwägung seiner Vorteile und Risiken."

[b)] „Eine sechswöchige Behandlung mit Sibutramin scheint in einer Hochrisiko-Population, für die Sibutramin üblicherweise kontraindiziert ist, wirksam, verträglich und sicher zu sein."

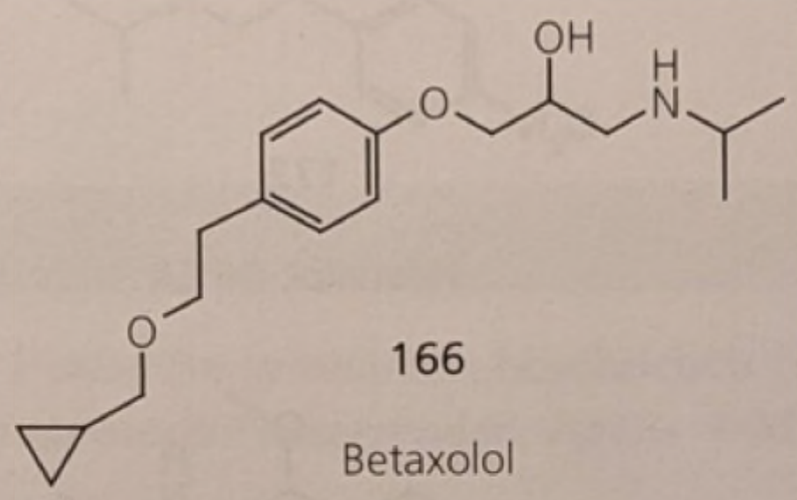
Am Aromaten lassen sich in verschiedenen Positionen Substituenten einbringen, so auch in der 4-Position (siehe auch Kapitel 6.1.2 für 2-substituierte, und Kapitel 6.2.3.1 für 3-substituierte Analoga). Im Jahr 2000 waren in Deutschland 26 β-Adrenorezeptorantagonisten auf dem Markt [119].

Die Verbindungen Atenolol (**165**), Betaxolol (**166**) und Metoprolol (**167**) sind alles β_1-selektive Antagonisten [7]. Atenolol (**165**) kam bereits 1976 auf den Markt und wird bis heute als Mittel gegen Bluthochdruck eingesetzt. Es ist bis heute weltweit eines der meist verschriebenen Generika. Anders als Propranolol (**168**, Antagonist) kann Atenolol (**165**) die Blut-Hirn-Schranke kaum passieren und zeigt somit weniger zentrale Nebenwirkungen.



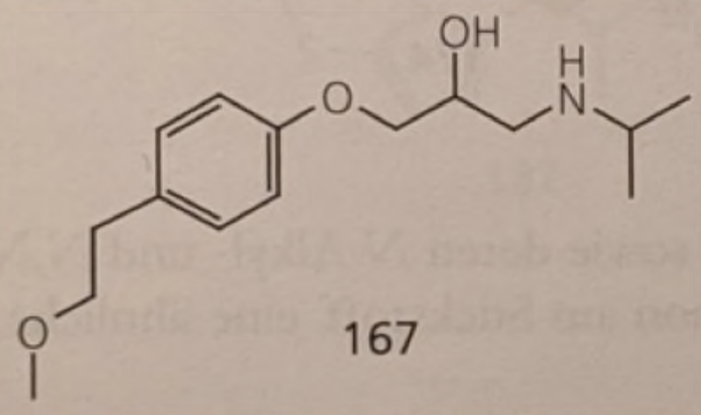
165

Atenolol



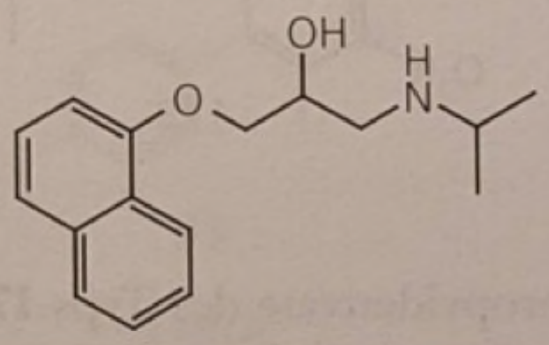
166

Betaxolol



167

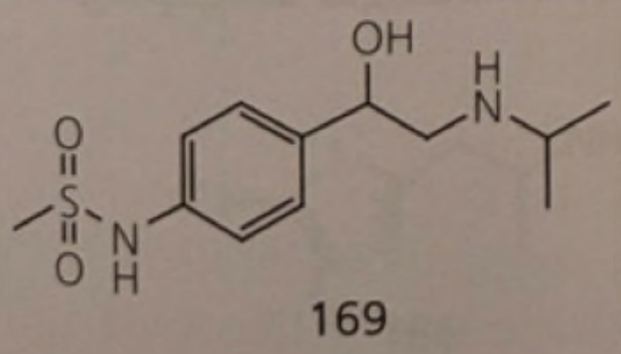
Metoprolol



168

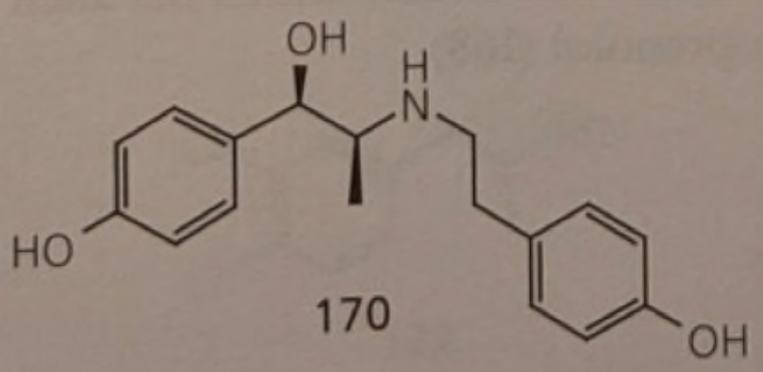
Propranolol

Sotalol (**169**, Antagonist) wird zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder manchmal zur Bekämpfung von Bluthochdruck eingesetzt. Ihm wird an beiden ($\beta_1 \approx \beta_2$) Rezeptoren eine ähnliche hohe Affinität zugeschrieben [119]. „*Jedoch ist eine solche Selektivität nur relativ und nicht absolut, sie geht bei höheren Dosierungen meist verloren*" [119]. Ritodrin (**170**, Agonist) und Isoxsuprin (**171**, Agonist) interagieren „selektiv" mit den β_2-Rezeptoren ($\beta_2 > \beta_1$) und können u.a. als Wehenhemmer in der Geburtsmedizin eingesetzt werden [7, 127]. Diese Mittel, auch Tokolytika genannt, werden bei drohender Frühgeburt



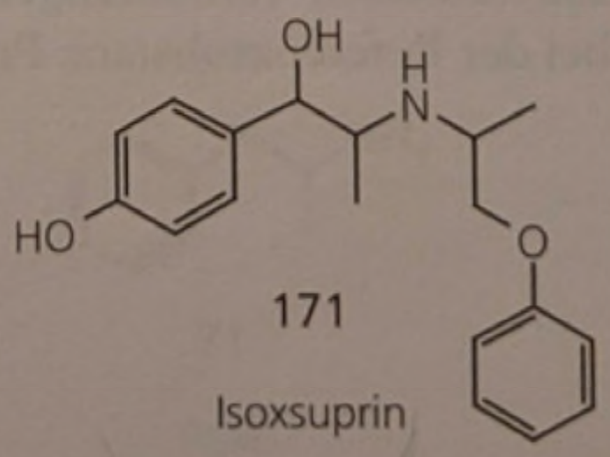
169

Sotalol



170

Ritodrin

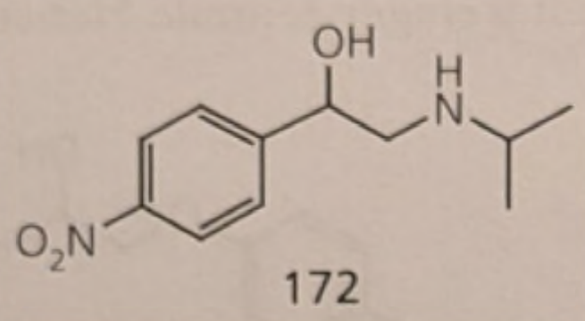


171

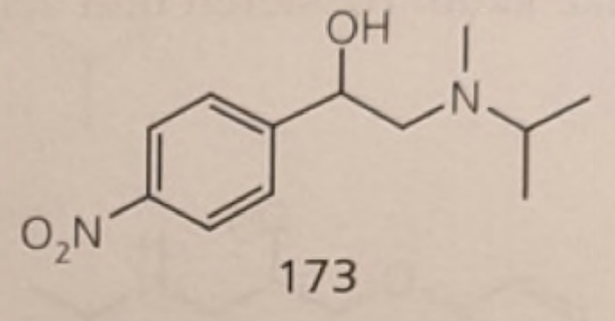
Isoxsuprin

und bei operativen Eingriffen verabreicht und führen zu einer Uteruserschlaffung. Ihre Wirkung besteht darin, die utero-plazentare Durchblutung zu verringern [7]. β_2-Rezeptoragonisten sind eher für ihre bronchienerweiternden Eigenschaften als Mittel gegen Asthma bekannt. Viele Vertreter tragen eine 3,5-Disubstitution (siehe Orciprenalin im Kapitel 7.6).

Qualitativ besprechen *Balsamo* et al. den Verlust der spezifischen β-rezeptorblockierenden Eigenschaften von Nifenalol (**172**) (auch INPEA genannt) sowie von allen andern hier dargestellten Nitroderivaten **173**-**175** [128].

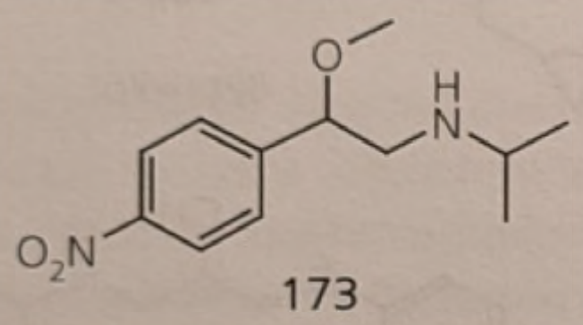


172

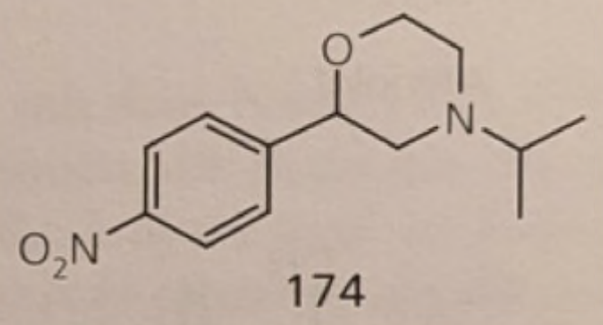


173

Nifenalol; INPEA

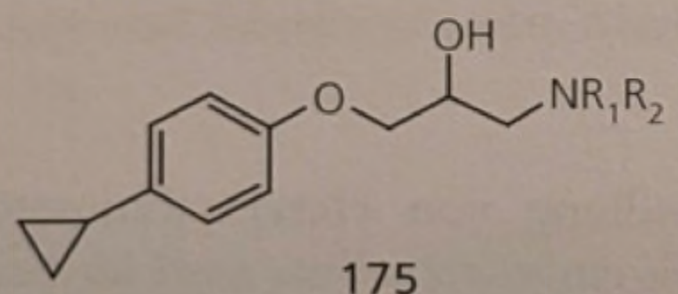


173

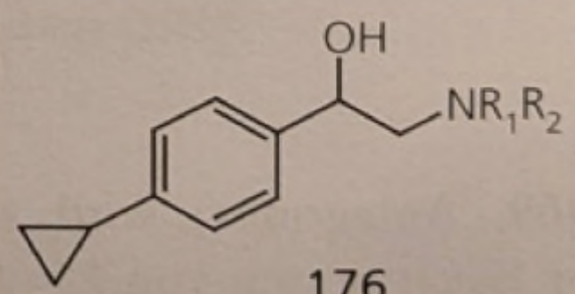


174

Die Cyclopropylderivate des Typs **175** und **176** sowie deren *N*-Alkyl- und *N*,*N*-Dialkylverbindungen zeigten mit der geeigneten Substitution am Stickstoff eine ähnliche Wirkung wie der Betablocker Propranolol (**168**) [129].

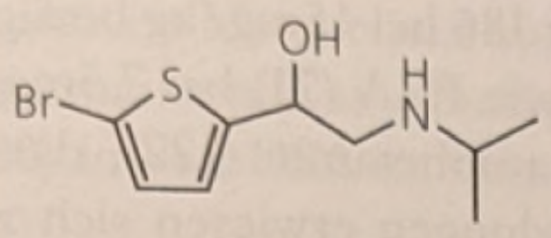


175

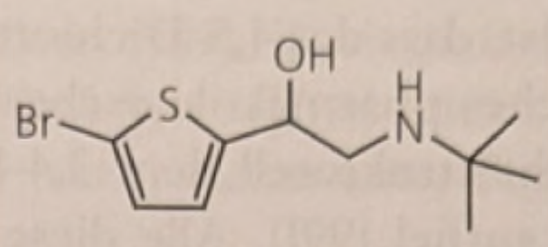


176

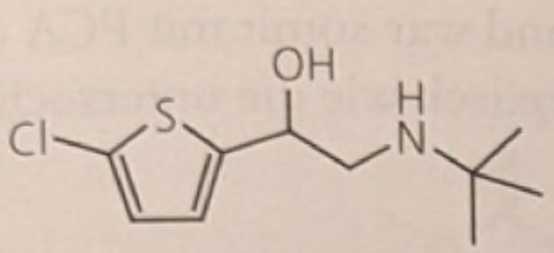
Conde et al. und *Corral* et al. untersuchten die Effekte verschieden substituierter Thiophenverbindungen (**177**-**178** und **179**-**181**, respektive) auf die Fähigkeit, die adrenergen β-Rezeptoren zu blockieren [130, 131]. Sie können gewissermaßen als bioisostere Substanzen betrachtet werden, die den Substituenten ähnlich lokalisiert haben, wie sie bei den 4-arylsubstituierten Verbindungen sind. Die Effekte waren bei allen Tests weniger ausgeprägt als bei der Referenzsubstanz Propranolol (**168**).



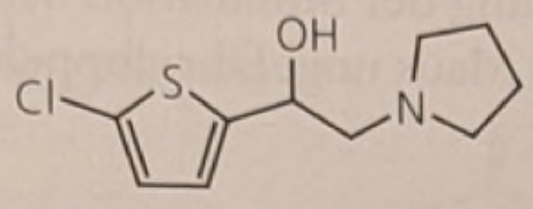
177



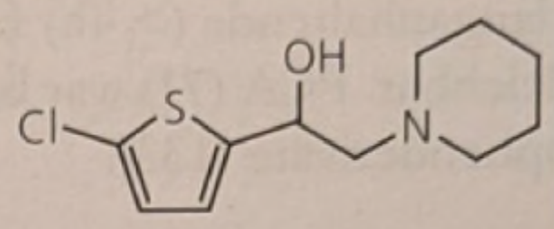
178



179



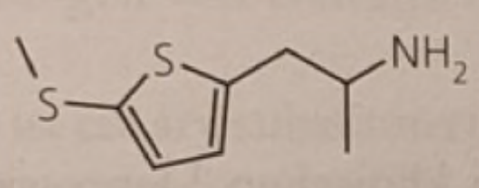
180



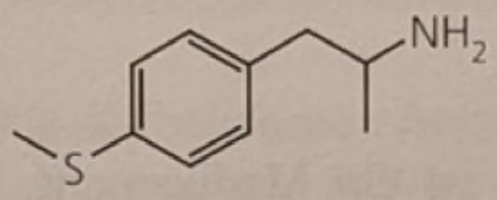
181

6.3.10. Weitere Modifikationen

Die Substanz **182** wurde im Jahr 2002 von *Vonlanthen* synthetisch beschrieben [132]. Sie wurde als mögliches Bioisoster zum potenten serotoninfreisetzenden Agens 4-MTA (**33**) diskutiert.



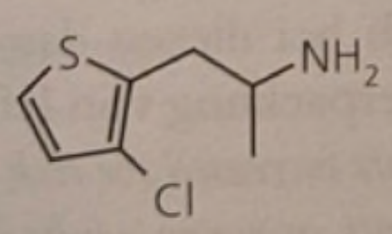
182



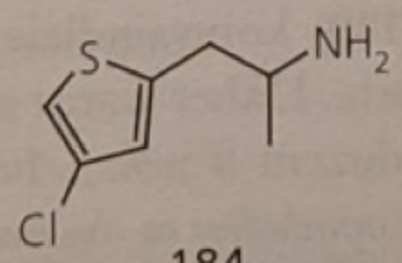
33

4-MTA

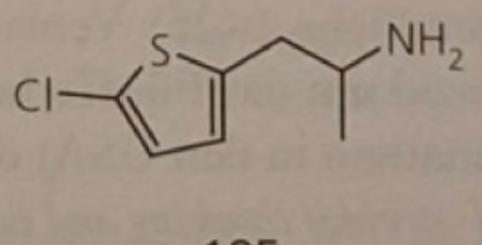
Die am Ring chlorierten Thiophenverbindungen (**183**-**185**) wurden als Bioisostere im Zusammenhang mit dem Neurotoxin PCA (**71**) synthetisiert und auf serotonerge Mechanismen im Rattenhirn untersucht [133]. Bei der i.p. Verabreichung von PCA (**71**; 7.5mg/kg) trat im Rattenhirn eine deutliche und langanhaltende Reduktion der Serotoninkonzentration ein (Details siehe PCA (**71**, siehe Kapitel 6.3.4). Die Monochlorthiophenderivate **184** und **185** verursachten bei der Verabreichung der doppelten Dosis (15mg/kg) jedoch nur eine geringe und **183** gar keine Reduktion.



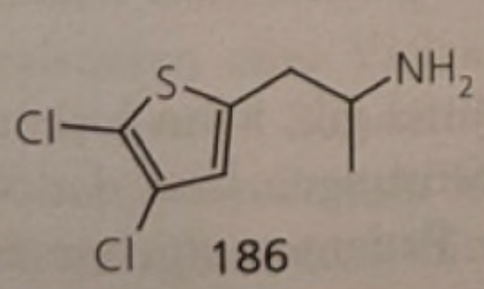
183



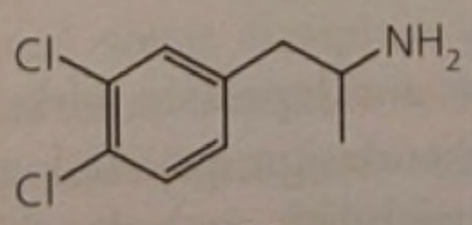
184



185

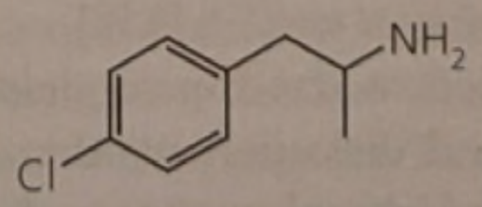


186



122

DCA

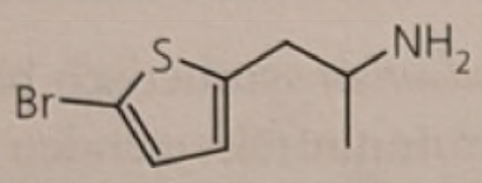


71

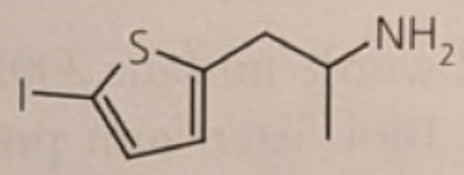
PCA

Zu erwähnen ist, dass das 4,5-Dichloroderivat **186** bei 15mg/kg bezüglich Serotoninreduktion ein ähnliches pharmakologisches Profil wie PCA (**71**) bei 7.5mg/kg zeigte (Substanz **186** entspricht strukturell dem 3,4-Dichloramphetamin (**122**), das bei *Fuller* et al. schon als inaktiv auffiel [99]). Alle diese Verbindungen erwiesen sich zudem als MAO-Inhibitoren. In den Bewegungsaktivitätsstudien mit Mäusen (10mg/kg, i.p.) zeigte **183** keine, und **184** eine kurze und heftige Stimulation. Bei derselben Dosierung rief nur **185** eine langanhaltende (> 4h) Erhöhung der Stimulation hervor und war somit mit PCA (**71**) vergleichbar. PCA (**71**) war bei der Maus ungefähr doppelt so toxisch wie die untersuchten Thiophenderivate [133].

Mit dem Ziel, hirngängige, radioaktiv markierbare Substanzen zu erhalten, wurden von *Goodman* et al. die Verbindungen **187** und **188** sowie deren *N*-Isopropylderivate hergestellt. Unter anderem wurde auch die Verteilung im biologischen Gewebe mit dem radioaktiv markierten [^{125}I]-Isotopderivat gemessen [134].



187



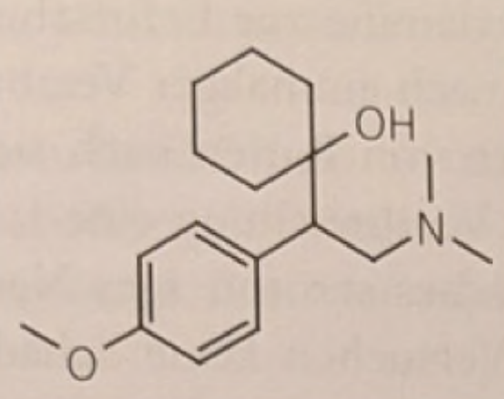
188

Venlafaxin (**189**) ist ein Medikament, das bei klinischen Depressionen und Angststörungen verschrieben wird. Als Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) kommt es bei Patienten zum Einsatz, bei denen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) nicht die gewünschte Verbesserung bewirken. Verschiedene randomisierte Doppelblindstudien [135, 136] attestieren Venlafaxin (**189**) eine vergleichbare Wirkung wie denen aus der Klasse der SSRI und trizyklischen Antidepressiva (TCA, siehe auch Exkurs Antidepressiva). Venlafaxin (**189**) ist seit 1993 zugelassen und war 2006 das sechsthäufige verschriebene Antidepressivum in den USA. Da es aber gemäß Studien signifikant das Risiko für Suizid erhöht [137], wird es bei Depressionen nicht zur Behandlung „erster Wahl" verschrieben. Das Suizidrisiko wird laut einer finnischen Studie mit mehr als 15000 Teilnehmenden, um den Faktor 1.6 erhöht. Eine Analyse der Daten aus den klinischen Studien durch Statistiker der FDA ergab, dass die Suizidrate durch Venlafaxin (**189**) bei Erwachsenen gegenüber der von Fluoxetin oder Placebo nicht signifikant änderte. Hingegen ist für Kinder und Jugendliche (<25) Venlafaxin (**189**) kontraindiziert, da sich bei diesen das Risiko für einen Suizid um das Fünffache steigerte. Daher warnt auf der Verpackung von Effexor XR® (Markennamen in den USA) der Produzent *Wyeth*: „*Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, or young adults in short-term studies of Major Depressive Disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Effexor XR® or any other antidepressant in a child, adolescent or young adault must balance the risk with the clinical need.*" [a] [138].

Inwiefern das für vergleichbare antidepressiv wirksame Mittel gilt, kann hier nicht abschließend diskutiert werden. Studiendesign, psychologische Störungen bzw. der Schweregrad der Erkrankungen, und offensichtlich auch das Alter der Patienten ergeben ein komplexes Gebilde.

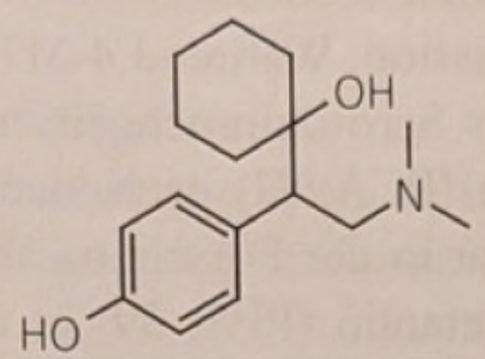
[a] „Antidepressiva erhöhten in Kurzzeitstudien zu klinischen Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen das Risiko für suizidales Denken und Verhalten (Suizidalität) bei Kindern, Jugendlichen oder jungen Erwachsenen im Vergleich zu Placebo. Zur Anwendung von Effexor XR® oder von einem anderen Antidepressivum im Kind, Jugendlichen oder jungen Erwachsenen muss dieses Risiko mit dem klinischen Bedarf abgeglichen werden."

Die Idee, den aktiven Metaboliten von Venlafaxin (**189**), Desvenlafaxin (**190**) als Nachfolgeprodukt zu vermarkten, war naheliegend. *Wyeth* (jetzt *Pfizer*) erhielt 2008 die Zusage, Desvenlafaxin (**190**) in den USA zu vermarkten, wo es heute unter dem Namen Pristiq® verkauft wird.



189

Venlafaxin



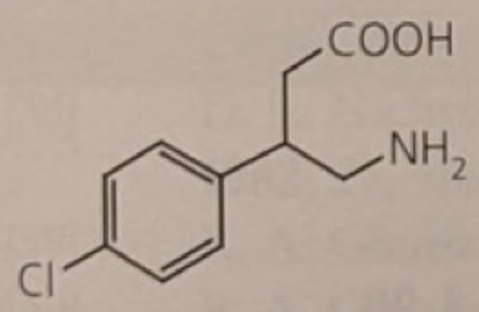
190

Desvenlafaxin

Baclofen (Lebic®, Lioresal®; **191**) ist ein $GABA_B$-Agonist und wird als zentral wirksames Muskelrelaxans eingesetzt, das die Muskeleigenreflexe und die polysynaptischen Reflexe hemmt [7]. Es existieren Berichte, wonach Baclofen in Dosen zwischen 20 und 50mg p.o. zu angenehmen, entspannenden und aphrodisierenden Effekten führt, und eine gewisse Ähnlichkeit mit den Wirkungen von Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) aufweist.

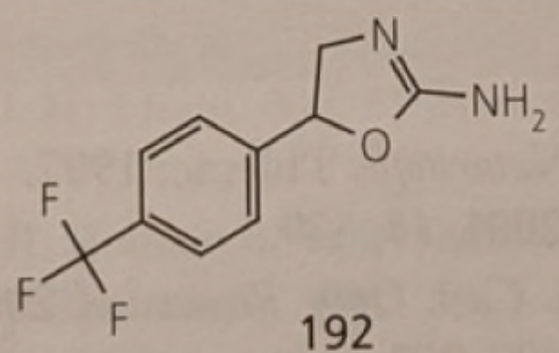
Fluminorex (**192**) ist ein arylsubstituiertes Analog des bekannten Anorektikums Aminorex (siehe Kapitel 3.12.3); es wurde ebenfalls als solches untersucht [139].

Fomocain (**193**) ist ein Lokalanästhetikum, das unter anderem zur Behandlung von Verbrennungen dient [7]. Es wurden etliche Strukturvariationen durchgeführt und Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt. Der Morpholinring ist offensichtlich für die Wirkung nicht essenziell [140].



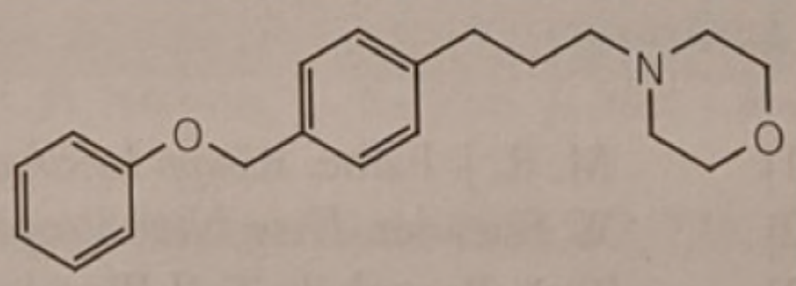
191

Baclofen



192

Fluminorex



193

Fomocain

Zusammenfassung

Es existieren eine Vielzahl zentral sowie peripher wirksamer Phenylalkylaminverbindungen mit einer 4-Substitution. Darunter befinden sich Substanzen, die auf dem illegalen Betäubungsmittelmarkt kursieren oder kursierten. Aufgrund der strengeren Kontrollen der Vorläufersubstanzen für MDMA (Ecstasy, Kapitel 7.5.6), tauchten mit 4-Methoxyamphetamin (4-MA, **17**), 4-Methoxymethamphetamin (PMMA, **18**) oder 4-Methylthioamphetamin (4-MTA, **33**) „Alternativen" auf dem Schwarzmarkt auf, die als Ecstasy verkauft

werden. Das differenzierte und verzögerte Wirkmuster verleitet den Konsumenten dazu, rasch nachzudosieren, was leicht zu einer Überdosis mit ernsten gesundheitlichen Gefahren wie Hyperthermie oder Monoaminoxidasehemmung (MAO) führen kann, bis hin zu fatalen Ereignissen.

Weiter dienten viele 4-substituierte Phenylalkylamine zur Erforschung der monoaminergen Neurotransmission. Während 4-MTA (**33**) nach einmaliger Verabreichung keine dauerhafte Senkung der Serotoninmengen im Gehirn von Ratten nach sich zieht, verursacht 4-Chloramphetamin (PCA, **71**) nach identischer Verabreichung eine lang anhaltende Senkung. PCA (**71**) dient in der Forschung als klassisches serotonerges Neurotoxin. Hingegen zeigte 4-Fluoramphetamin (PFA, **59**) in diesen Versuchen keine Schädigung. Es entfaltet seine im Menschen schwach stimulierende Wirkung über eine dopaminerge Aktivität: es erhöht die Konzentration des extrazellulären Dopamins. Auch 4-Bromamphetamin (PBA, **82**) sowie 4-Iodamphetamin (PIA, **87**) erwiesen sich ähnlich wie 4-Chloramphetamin als neurotoxisch und senkten die Serotonin-Konzentrationen nach einer einmaligen Verabreichung langanhaltend. In diesem Zusammenhang wurden auch Halogenthiophene untersucht, die tendenziell weniger neurotoxisch waren.

Einige anorektisch wirkende Verbindungen (z. B. **33**, **53**, **92**, **95** sowie Sibutramin, **164**) tragen einen Substituenten in der 4-Position. Durch das Einführen einer Trifluoromethylgruppe konnte die vom Amphetamin bekannte Stimulation unterdrückt werden, während sich die appetithemmenden Eigenschaften behaupteten. Generell verändert eine CF_3-Gruppe die Eigenschaften teilweise stark, ein Trend, den man auch bei den 3-substituierten Phenylalkylaminen wiederfindet (siehe Kapitel 6.2).

Es wurde auch eine Reihe von 4-substituierten Phenylalkylaminen als MAO-Hemmer (z.B. Substanzen **139**-**143**) oder als Liganden der Betarezeptoren (z.B. Betablocker **165**-**168** zur Behandlung von Bluthochdruck oder die Beta-Agonisten **170**-**171** als Wehenhemmer) entwickelt und teils noch heute verwendet.

Literatur

[1] M. R. J. Falbe. *Römpp Lexikon, Naturstoffe.* Thieme: 1997.
[2] W. Sneader. *Drug News Perspect.* **2001**, *14*, 539.
[3] T. A. Branchek, T. P. Blackburn. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2003**, *3*, 90.
[4] M. D. Berry. *J. Neurochem.* **2004**, *90*, 257.
[5] B. L. Fussnecker, B. H. Smith, J. A. Mustard. *J. Insect Physiol.* **2006**, *52*, 1083.
[6] A.M. El-Shazly, G. Dora, M. Wink. *Pharmazie* **2005**, *60*, 949.
[7] E. Mutschler. *Arzneimittelwirkungen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: 1997.
[8] P. N. Patil, J. B. LaPidus, A. Tye. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1967**, *155*, 1.
[9] R. K. Nandigama, D. E. Edmondson. *Biochemistry* **2000**, *39*, 15258.
[10] J. van der Schoot, E. J. Ariens, R. J. van, J. A. Hurkmans. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[11] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[12] A. Lespagnol. *Mémoires présentés à la société chimique* **1963**, 2744.
[13] B. Belleau, M. Fang, J. Burba, J. Moran. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5752.
[14] S. Kang. *Nature* **1970**, *226*, 645.
[15] H. E. Smith, E. P. Burrows, J. D. Miano. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 416.

[16] L. Y. Lin, M. Fujimoto, E. W. Distefano, D. A. Schmitz, A. Jayasinghe, A. K. Cho. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1996**, *277*, 595.
[17] B. C. Foster, D. L. Litster, H. S. Buttar, B. Dawson, J. Zamecnik. *Biopharm. Drug Dispos.* **1993**, *14*, 709.
[18] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[19] F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*.
[20] J. Knoll, E. S. Vizi, Z. Ecseri. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1966**, *159*, 442.
[21] R. A. Glennon, M. B. El-Ashmawy, A. M. Ismaiel, J. B. Fisher. *Med. Chem. Res.* **1991**, *1*, 109.
[22] A. Sayers, P. S. J. Spencer. *Br. J. Pharmacol.* **1968**, *43*, 877.
[23] R. M. Pinder, A. Burger, E. J. Ariens. *Arzneim. Forsch.* **1970**, *20*, 245.
[24] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[25] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *Albama J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[26] U. Braun, G. Braun, P. Jacob, 3rd, D. E. Nichols, A. T. Shulgin. *NIDA Res. Monogr.* **1978**, *22*, 27.
[27] B. W. Clare. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 687.
[28] C. L. Border, D. J. Craik, B. P. Shehan. *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 222.
[29] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[30] M. Langlois, B. Bremont, S. Shen, A. Poncet, J. Andrieux, S. Sicsic, I. Serraz, M. Mathe-Allainmat, P. Renard, P. Delagrange. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2050.
[31] T. S. A. T. Shulgin, C. Naranjo. *Nature* **1969**, *221*, 537.
[32] H. E. Himwich, M. Fujimori. *Int. J. Neuropharmac.* **1969**, *8*, 601.
[33] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[34] D. E. Nichols, C. F. Barfknecht, D. B. Rusterholz, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 480.
[35] D. E. Nichols, C. F. Barfknecht. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 208.
[36] L. B. Kier, L. H. Hall. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1631.
[37] J. J. Knittel, A. Makriyannis. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 906.
[38] D. E. Nichols, D. H. Lloyd, A. J. Hoffman, M. B. Nichols, G. K. Yim. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 530.
[39] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[40] R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1.
[41] R. A. Glennon, R. Young, M. Dukat, Y. Cheng. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *57*, 151.
[42] M. C. Scorza, C. Carrau, R. Silveira, G. Zapata-Torres, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada. *Biochemical Pharmacology* **1997**, *54*, 1361.
[43] W. A. Corrigall, J. M. Robertson, K. M. Coen, B. A. Lodge. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *41*, 165.
[44] G. Battaglia, E. B. De Souza. *NIDA Res. Monogr.* **1989**, *94*, 240.
[45] M. Shannon, G. Battaglia, R. A. Glennon, M. Titeler. *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *102*, 23.
[46] R. A. Glennon, J. A. Rosecrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[47] R. A. Glennon, A. M. Ismaiel, B. Martin, D. Poff, M. Sutton. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1988**, *31*, 9.
[48] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 100.

[49] J. H. Biel, A. E. Drukker, T. F. Mitchell, E. P. Sprengeler, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, A. Horita. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2805.
[50] R. M. Pinder, R. W. Brimblecombe, D. M. Green. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 322.
[51] R. C. Sharma. *Indian J. Pharm. Sci.* **1995**, *57*, 23.
[52] *Farmakol. Toksikol.* **1976**, *39*, 600.
[53] G. F. Holland, C. J. Buck, A. Weissman. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 519.
[54] D. E. Nichols, D. Marona-Lewicka, X. Huang, M. P. Johnson. *Drug Des. Discov.* **1993**, *9*, 299.
[55] S. S. Parmar. *Biochem. Pharmacol.* **1966**, *15*, 1497.
[56] D. L. Roman, S. N. Saldaña, D. E. Nichols, F. I. Carroll, E. L. Barker. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2004**, *308*, 679.
[57] N. Khorana, M. R. Pullagurla, M. Dukat, R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2004**, *78*, 821.
[58] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, R. P. Fox. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1979.
[59] F. A. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, P. Rich, M. Skeels, K. J. Tutt. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[60] R. A. Higgs, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1990**, *37*, 835.
[61] S. Wee, K. G. Anderson, M. H. Baumann, R. B. Rothman, B. E. Blough, W. L. Woolverton. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 848.
[62] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 33.
[63] M. Frankel, M. Broze, D. Gertner, A. Rotman, A. Shenhar, A. Zilkha. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 857.
[64] R. S. Sloviter, J. D. Connor, B. P. Damiano, E. G. Drust. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1980**, *13*, 283.
[65] D. Marona-Lewicka, G.-S. Rhee, J. E. Sprague, D. E. Nichols. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *287*, 105.
[66] P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser, T. Junge. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *148*, 143.
[67] R. W. Fuller, J. C. Baker, K. W. Perry, B. B. Molloy. *Neuropharmacology* **1975**, *14*, 739.
[68] J. A. Harvey, S. E. McMaster, R. W. Fuller. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1977**, *202*, 581.
[69] K. Magyar. *J. Neural Transm.* **1994**, *41*, 167.
[70] E. D. Bergmann, Z. Goldschmidt. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1242.
[71] D. E. Nichols, M. P. Johnson, R. Oberlender. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 135.
[72] M. L. Owen, G. B. Baker, R. T. Coutts, W. G. Dewhurst. *J. Pharmacol. Methods* **1991**, *25*, 147.
[73] Z. Ecsery, J. Knoll. Verfahren zur Herstellung von neuen Phenylisopropyl-Derivaten. CH491855, 1970.
[74] M. P. Johnson, X. M. Huang, R. Oberlender, J. F. Nash, D. E. Nichols. *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, *191*, 1.
[75] S. Tovivich, W. O. Foye. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 591.
[76] A. Burger, R. Pinder. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 970.
[77] R. A. Glennon, J. D. McKenney, R. A. Lyon, M. Titeler. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 194.
[78] K. Magyar, K. Tekes, G. Zolyomi, T. Szuts, J. Knoll. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **1980**, *57*, 285.
[79] H. Kizuka, D. R. Elmaleh, G. L. Brownell, H. W. Strauss, R. N. Hanson. *Nucl. Med. Commun.* **1985**, *6*, 49.

[80] M. Reyes-Parada, M. C. Scorza, R. Silveira, F. Dajas, G. Costa, K. F. Tipton, B. K. Cassels. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 1365.
[81] W. O. Foye, J. N. Sane. *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 923.
[82] R. A. Glennon, R. Higgs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1992**, *43*, 759.
[83] Anonym. Persönliche Mitteilung, 1997.
[84] W. T. Brown, P. L. McGeer, I. Moser. *Can. Psychiatr. Assoc. J.* **1968**, *13*, 91.
[85] www.erowid.org
[86] R.Young, M. Dukat, L. Malmusi, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1999**, *64*, 449.
[87] R. A. Glennon, R. Young, J. B. Rangisetty. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *72*, 379.
[88] X. Huang, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *229*, 31.
[89] Q. Li, I. Murakami, S. Stall, A. D. Levy, M. S. Brownfield, D. E. Nichols, L. D. V. d. Kar. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 1261.
[90] A. J. Poortman, E. Lock. *Forensic Sci. Int.* **1999**, *100*, 221.
[91] S. P. Elliott. *J. Anal. Toxicol.* **2000**, *24*, 85.
[92] T. Decaestecker, E. De Letter, K. Clauwaert, M. P. Bouche, W. Lambert, J. Van Bocxlaer, M. Piette, E. Van den Eeckhout, C. Van Peteghem, A. D. Leenheer. *J. Anal. Toxicol.* **2001**, *25*, 705.
[93] E. A. De Letter, V. A. Coopman, J. A. Cordonnier, M. H. Piette. *Int. J. Legal Med.* **2001**, *114*, 352.
[94] C. Hurtado-Guzmán, A. Fierro, P. Iturriaga-Vásquez, S. Sepúlveda-Boza, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada. *J. Enzyme Ihib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 339.
[95] H. Carmo, F. Remião, F. Carvalho, E. Fernandes, D. de Boer, L. A. dos Reys, M. d. L. Bastos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2003**, *190*, 262.
[96] J. Murphy, J. J. Flynn, D. M. Cannon, P.J. Guiry, P. McCormack, A. W. Baird, G. J. McBean, A. K. Keenan. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *444*, 61.
[97] D. E. Nichols. Comments on 4-MTA. http://www.erowid.org/chemicals/4mta/4mta_info1.shtml
[98] S. M. Cloonan, J. J. Keating, S. G. Butler, A. J. Knox, A. M. Jorgensen, G. H. Peters, D. Rai, D. Corrigan, D. G. Lloyd, D. C. Williams, M. J. Meegan. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4862.
[99] R. W. Fuller, C. W. Hines, J. Mills. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 483.
[100] A. Pletscher, W. P. Burkard, H. Bruderer, K. F. Gey. *Life Sci.* **1963**, *11*, 828.
[101] M. Gobbi, M. Moia, L. Pirona, I. Ceglia, M. Reyes-Parada, C. Scorza, T. Mennini. *J. Neurochem.* **2002**, *82*, 1435.
[102] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[103] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.
[104] P. C. Meltzer, D. Butler, J. R. Deschamps, B. K. Madras. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1420.
[105] D. Springer, L. D. Paul, R. F. Staack, T. Kraemer, H. H. Maurer. *Drug Metab. Disp.* **2003**, *31*, 979.
[106] R. F. Staack, D. Springer, D. S. Theobald, H. H. Maurer. *Med. Monatschr. Pharm.* **2004**, *27*, 408.
[107] C. L. Zirkle, C. Kaiser, D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, A. Burger. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1265.
[108] C. A. Faler, M. M. Joullié. *Org. Lett.* **2007**, *ASAP*.

[109] J. Finkelstein, E. Chiang, J. Lee. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 432.
[110] E. Z. A. Burger. *Arzneimittelforschung* **1966**, *16*, 1571.
[111] R. W. Fuller, M. M. Marsh, J. Mills. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 397.
[112] B. B. Molloy, R. W. Fuller. Fluorinated beta-phenyl-alpha-methylethylamines. CH545270, 1973.
[113] C. Kaiser, C. A. Leonard, G. C. Heil, B. M. Lester, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 820.
[114] R. L. D. Guidicelli, H. Najer. Neue Aldehyd-Derivate. DE2360317, 1973.
[115] R.I. Mrongovius, P. Ghosh, A. G. Bolt, B. Ternai. *Drug Res* **1981**, *31*, 1718.
[116] R. S. Shadbolt, C. J. Sharpe, G. R. Brown, A. Ashford, J. W. Ross. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 836.
[117] K. Koch. *Deutsches Ärzteblatt* **2002**, *99*.
[118] H. Toplak. *Journal für Kardiologie* **2003**, *10*, 424.
[119] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer by Elsevier: München, 2005.
[120] D. H. Ryan, P. Kaiser, G. A. Bray. *Obes. Res.* **1995**, *3*, 553S.
[121] M. E. Lean. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **1997**, *21 Suppl. 1*, S30.
[122] K. Koch. http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=31057
[123] Swissmedic. http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01244/index.html?lang=de
[124] E. Coleman. *Annals of Internal Medicine* **2005**, *143*, 380.
[125] C. Torp-Pedersen, I. Caterson, W. Coutinho, N. Finer, L. Van Gaal, A. Maggioni, A. Sharma, W. Brisco, R. Deaton, G. Shepherd, P. James. *Eur. Heart J.* **2007**, *28*, 2915.
[126] E. M. Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for Sibutramine. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf
[127] J. B. Calixto, C. M. Simas. *Biology of Reproduction* **1984**, *30*, 1117.
[128] A. Balsamo, P. Crotti, B. Macchia, F. Macchia, M. Del Tacca, L. Mazzanti. *J Med Chem* **1973**, *16*, 224.
[129] J. R. Boissier, R. Ratouis, C. Dumont, P. H. Derible, J. P. Lavaux. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 971.
[130] S. Conde, C. Corral, R. Madronero, A. S. Alvarez-Insua, M. P. Fernamdez-Tome, J. Rio, M. Santos. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 970.
[131] C. Corral, V. Darias, M. P. Fernandez-Tome, R. Madronero, J. Del Rio. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 882.
[132] D. Vonlanthen. *Struktur-Aktivitätsbeziehungen von halluzinogenen und entaktogenen Phenethylaminen: Design und Synthese von Thiophen-Bioisosteren*; HTA Burgorf: Burgdorf, CH, 16.01.2002, 2002.
[133] S. Conde, R. Madronero, M. P. Fernandez-Tome, J. del Rio. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 978.
[134] M. M. Goodman, G. W. Kabalka, R. C. Marks, F. F. Knapp, Jr., J. Lee, Y. Liang. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 280.
[135] R. N. Golden, L. Nicholas. *Depr. Anxiety* **2000**, *12*, 45.
[136] M. E. Thase, A. H. Clayton, B. R. Haight, A. H. Thompson, J. G. Modell, J. A. Johnston. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *26*, 482.
[137] J. Tiihonen, J. Lönnqvist, K. Wahlbeck, T. Klaukka, A. Tanskanen, J. Haukka. *Arch. Gen. Psychiatry* **2006**, *63*, 1358.
[138] *Effexor Medicines Data Sheet*; Wyeth Pharmaceuticals Inc.: 2006.

[139] J. M. Van Rossum, F. Simons. *Psychopharmacology* **1968**, *14*, 248.
[140] A. Lupp, E. Karge, T. Dahse, P. Glassl, B. Jung, M. Listing, A. Seeling, J. Wange, J. Wennek-Klose, H. Oelschlager, C. Fleck. *Arzneimittelforschung* **2007**, *57*, 562.
[141] C. D. Rosenbaum, S. P. Carreiro, K. M. Babu, *J. Med. Toxicol.* **2012**, DOI: 10.1007/s13181-011-0202-2.
[142] J. M. Prosser, L. S. Nelson, *J. Med. Toxicol.* **2011**, DOI: 10.1007/s13181-011-0193-z.
[143] J. P. Kelly, *Drug Test. Anal.* **2011**, *3*, 439.
[144] S. D. Brandt, P. F. Daley, N. V. Cozzi, *Drug Test. Anal.* **2012**, DOI 10.1002/dta.382.
[145] K. Koch. http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=31057
[146] Abbott Laboratories, Press Releases 2010.
[147] S. S. Johansen, A. C. Hansen, I. B. Müller, J. B. Lundemose, M. B. Franzmann. *J. Anal. Toxicol.* **2003**, *27*, 253.
[148] J. Becker, P. Neis, J. Röhrich, S. Zörntlein. *Legal Medicine (Tokyo, Japan)* **2003**, *5*, Suppl. 1: S138.
[149] Jahresstatistiken Streetwork Zürich, CH. http://www.saferparty.ch
[150] G. Di Giovanni , E. Esposito, V. Di Matteo. *CNS Neurosci. Ther.* **2010**, *16*, 179.
[151] M. H. Baumann, R. D. Clark, W. L. Woolverton, S. Wee, B. E: Blough, R. B. Rothman. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, *337*, 218.

Exkurs: Anorektika

Grundbedürfnisse des Menschen – was hat Gewicht?

Atmen, Trinken, Essen, Schlafen – all das braucht der Mensch zur Aufrechterhaltung seiner Lebensfunktionen. Existentielle Reflexe, die in tief liegenden Hirnarealen wie der *Medulla oblongata* oder dem *Hypothalamus* verankert sind und daher willentlich nur schwer beeinflussbar sind. Das beharrliche Hungergefühl, ohne das die Menschheit ausgestorben wäre, wird durch verschiedene Mechanismen und redundante Transmittersysteme im Hirn gesteuert. Die Nahrungsaufnahme ist eng gekoppelt mit dem serotonergen System, das mit dem generellen Wohlbefinden zusammenhängt, aber auch mit dem dopaminergen System, das mit habituierten Verhaltensweisen, Zufriedenheit und Sättigungsgefühl assoziiert wird.

Ein geschmackvolles Essen wird von den meisten Menschen über die sensorischen Eindrücke hinaus als lustvoll empfunden. Durch diesen Genuss zusammen mit dem reichen Nahrungsangebot kann die Balance zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch aus dem Lot geraten. Mit der Folge, dass die meisten Wohlstandsgesellschaften mit einer neuen Krankheit konfrontiert sind – mit Übergewicht und seinen Folgeerscheinungen. Die Gründe dafür scheinen mit Lebensbedingungen, die durch wenig körperliche Arbeit und Nahrungsüberfluss geprägt sind, zusammenzuhängen: zu viel und falsche Ernährung sowie zu wenig Bewegung. Auch soziokulturelle Faktoren (Frust, Langeweile, negative Vorbilder, unregelmäßige Mahlzeiten, Werbung etc.), genetische Prädisposition und Medikamenten-Nebenwirkungen zählen zu den Ursachen von Übergewicht. Fettleibigkeit und „Fettsucht“, in der Fachsprache meist als Adipositas (lat. adeps = fett) bezeichnet, lässt sich mittels Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang und Taille-Hüft-Verhältnis einordnen. Zur Ermittlung des BMI wird das Patientengewicht (in kg) durch das Quadrat der Körpergröße (in Metern) dividiert. Es ist eines der gängigsten, wenn auch nicht aussagekräftigsten Beurteilungskriterien. Dabei spricht man von „übergewichtig“ ab einem BMI über 25kg/m^2 [1]. Als adipös oder krankhaft fettleibig werden Menschen bezeichnet mit einem BMI über 30kg/m^2.

In den USA schätzt man, dass 66% der Bevölkerung übergewichtig und annähernd die Hälfte davon fettleibig (adipös) sind [1]. Der Anteil von adipösen Menschen ist im letzten halben Jahrhundert kontinuierlich gestiegen: Die Fettleibigkeitsrate in den USA ist von 13.4 % in den 1960ern auf 30.9% im Jahre 2000 gestiegen [2]. Dabei steigt die Prävalenz von Fettleibigkeit noch immer an. In Europa sieht die Situation nur wenig besser aus [72]. Spitzenreiter ist England, und an zweiter Stelle folgen die Deutschen. So gelten in Deutschland fast zwei Drittel als übergewichtig, etwas weniger als die Hälfte sind fettleibig. Europaweit sind 10-20% der Männer und 15-25% der Frauen adipös.

Bei den Folgen ist intuitiv klar und wissenschaftlich belegt, dass Menschen mit Übergewicht in ihrem Umfeld diskriminiert werden sowie ein höheres Gesundheitsrisiko tragen: Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, Typ-II-Diabetes, koronare Herzer-

krankungen, Magen-Darm- und Leberstörungen, Lungenerkrankungen und gewisse Arten von Krebs stehen mit Adipositas in Verbindung [1]. Die Risiken tragen nicht nur die betroffenen Menschen, sondern sie lasten auch auf der Gesellschaft. Dabei lassen Zahlen in den USA aufhorchen: „*In 1998 the medical costs of obesity were estimated to be as high as $78.5 billion, with roughly half financed by Medicare and Medicaid. We estimate that the medical costs of obesity could have risen to $147 billion per year by 2008.*“ [a] [3].

Die Anorektika

Die so bezeichneten Arzneistoffe werden auch als Appetithemmer oder Appetitzügler benannt; Anorektikum leitet sich vom griechischen (ὄρεξις = Bedürfnis, Appetit) ab und wird durch das Präfix á- am Wortanfang verneint. Damit könnte man *Anorexia* z.B. mit Appetit- oder Bedürfnislosigkeit übersetzen.

Bei der Regulation von Hunger und Sättigung handelt es sich um komplexe Prozesse, die nach wie vor nicht vollständig verstanden werden. Anders als das Hungergefühl wird Appetit als psychologisches Phänomen beschrieben und kann bewirken, dass trotz physiologischen Sättigungssignalen weitergegessen wird.

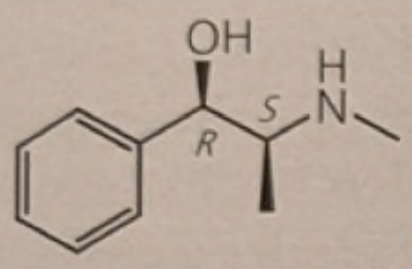
Um die Nahrungsaufnahme zu vermindern, wird entweder das Sättigungsefühl gefördert oder das Hungergefühl unterdrückt. Die „alten“ Anorektika entfalteten ihre Wirkung allgemein durch Wechselwirkung mit den Monoamintransportern SERT, DAT und NET. Der älteste Vertreter dieser Klasse dürfte die Coca-Pflanze sein, die seit Jahrtausenden von Indios gegen Hunger, Müdigkeit, Kälte und Höhenkrankheit verwendet wird. Im Gegensatz dazu steht die Tatsache, dass trizyklische Antidepressiva (TCA, siehe auch Exkurs Antidepressiva), die ähnlich wie Cocain und andere Anorektika die Monoamintransporter hemmen, eher zu einer Gewichtszunahme führen. In diesem Fall wird häufig ein Antagonismus an adrenergen und histaminergen Rezeptoren diskutiert. Die genauen Gründe sind aber noch nicht ganz aufgeklärt [4].

Neben den eben erwähnten Monoamintransportern wird in neueren Untersuchungen auch die Aktivierung des 5-HT_{2C}-Rezeptors als entscheidender Faktor bei der Unterdrückung des Hungergefühls diskutiert [5]. Mäuse, bei denen man künstlich die Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptoren ausgeschaltet hatte (*knock out*), wurden fettleibig [6]. Eine Vielzahl neuer Systeme versucht man heute zu beeinflussen, um eine Gewichtsreduktion zu erhalten. Basierend auf einer häufig beobachteten Nebenwirkung von Cannabis – nämlich dem gesteigerten Hungergefühl – wurden erfolgreich Cannabinoidrezeptor-CB_1-Antagonisten entwickelt, um das Hungergefühl zu unterdrücken. Ferner wird das appetithemmende Hormon Leptin näher untersucht, um Arzneimittel gegen Adipositas zu entwickeln [7]. Von den klassischen Appetitzüglern, die in den letzten Dekaden entwickelt und vermarktet wurden, gehörten die allermeisten zu den Phenylalkylaminen. Hier wird deshalb diese Strukturklasse fokussiert behandelt.

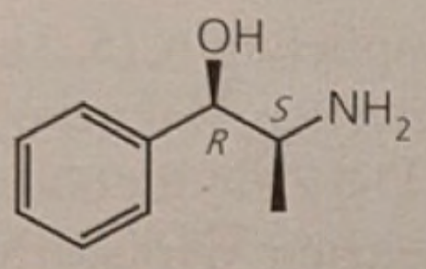
[a] „Im Jahr 1998 wurden die medizinischen Folgekosten der Fettleibigkeit auf ganze 78.5 Milliarden USD geschätzt, was ungefähr zur Hälfte von der Krankenversicherung und vom Gesundheitsdienst für Bedürftige finanziert wurde. Wir schätzen, dass 2008 die medizinischen Kosten der Fettleibigkeit auf 147 Milliarden USD pro Jahr gestiegen sind.“

Appetitzügler: Zeitzeugen der Wohlstandsgesellschaft

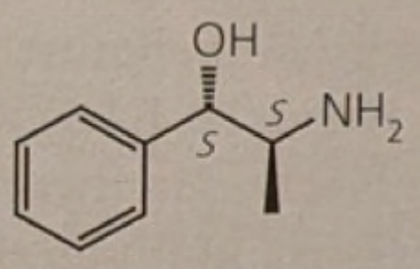
Wie bereits am Beispiel des Cocains gezeigt, enthalten zahlreiche Pflanzen Inhaltstoffe mit einer appetithemmenden Wirkung. Oft geht eine Antriebsförderung mit dem Potenzial einher, den Hunger – oder besser den Appetit – zu vergessen. Das z.B. aus der *Ephedra vulgaris* stammende Ephedrin (**1**, siehe Kapitel 3.5) ist ein orales Sympathikomimetikum, das sowohl stimulierend als auch appetithemmend wirkt. Seine appetithemmende Wirkung wurde lange Zeit in vielen Ländern legal ausgenutzt. Das Norephedrin **2a** (Boxogetten®, Recatol mono®, Accutrim® oder Dexatrim®) und das Stereoisomer **2b** (X112®) wurden in vielen Ländern Europas und in den USA als Appetitszügler vertrieben. Ein anderes Beispiel ist der Kath-Strauch *Catha edulis* mit dem Inhaltsstoff das Cathinon (**3**, siehe Kapitel 3.5); es wirkt antriebssteigernd und zugleich appetithemmend.



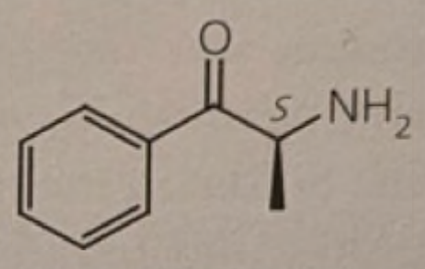
1 ; [1*R*,2*S*]-Ephedrin



2a ; Norephedrin



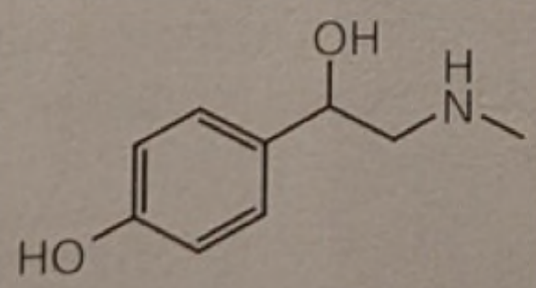
2b; [1*S*,2*S*]-Pseudonorephedrin (Cathin)



3; (-)-*S*-Cathinon

Ein weiterer hungerunterdrückender Naturstoff ist Synephrin (**4**, siehe Kapitel 6.3.1), es kommt u.a. in der Bitterorange (*Citrus aurantium*) vor [8]. Etliche Einträge im Internet preisen Synephrin (**4**) als leistungsteigerndes und fettverbrennendes Mittel an. Zum heutigen Zeitpunkt liegen zu wenig Information über mögliche Gefahren und den tatsächlichen Nutzen von Synephrin (**4**) vor. Medizinisch wird es systemisch als α-Sympathomimetikum verwendet [9]. Die fettverbrennenden Eigenschaften werden allerdings vor allem dem β_3-Adrenorezeptoragonismus zugeschrieben; diese β_3-Agonisten beeinflussen die Lipolyse und werden auch als anxiolytisch und antidepressiv wirksame Stoffe untersucht [10, 11].

Dass das Aufkommen der Appetitzügler mit zunehmendem Wohlstand einhergeht, sah man nicht nur in den Nachkriegsjahren. Das Thema ist aktueller denn je, und so liefert Google Millionen Einträge zu Begriffen wie Abnehmen oder Übergewicht.



4; Synephrin

Quacksalber machen keine gute Figur

Die steigende Nachfrage nach Diätpillen und ähnlichen Wundermitteln wird von findigen Geschäftsleuten ausgenutzt. Durch den ungeheuren Bedarf nach unzähligen Produkten lässt sich heute von dubiosen Entschlackungstees bis zu Diätpillen zweifelhafter Herkunft fast alles über das Internet bestellen und vertreiben. In den besseren

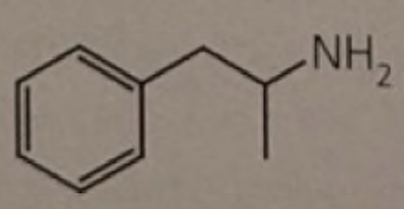
Fällen verlieren die Käufer mehr Geld als Kilos. Tragisch sind Fälle wie derjenige aus dem Jahre 1995, wo Diätpillen mehrere Todesfälle forderten [12]. Das Phänomen ist indes nicht neu und solche „Wundermittel" gerieten durch ihre Nebenwirkungen schon früher in die Schlagzeilen: Das TIME Magazin warnte bereits 1934 in einem Artikel vor der Einnahme zweifelhafter Quacksalbermittel, um das Idealgewicht zu erreichen. Dinitrophenol und Schilddrüsenextrakte, zusammen mit abführend wirkenden Verbindungen, wurden zur Behandlung von Übergewicht massenweise und oft ohne Verschreibung an die Kunden gebracht [13].

Amphetamine für die fetten Nachkriegsjahre

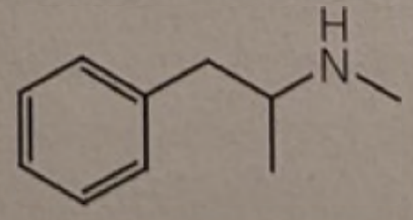
Kaum war der Zweite Weltkrieg zu Ende und die Zeiten von Not und Mangel überstanden, war die Zeit der „Allheilmittel" Amphetamin (**5**, siehe Kapitel 2) und Methamphetamin (**6**, siehe Kapitel 3.1.1.1) zum zweiten Mal gekommen. Diesmal mussten keine Soldaten mehr die Nacht durchwachen. Die Zeit der boomenden Nachkriegsjahre begann, und praktischerweise konnten die gleichen Wirkstoffe verwendet werden, die sich schon im Krieg bewährt hatten. Hydrin® und Desoxyn®, 1947 offiziell für diesen Zweck zugelassen, halfen nun beim Abnehmen und bei der Gewichtskontrolle (Abb. 1) [14]. Die Problematik der Nebenwirkungen – die im Krieg bei Pervitin® noch gepriesene Hauptwirkungen waren (subjektive Leistungssteigerung, Wachhaltemittel) – sowie das ausgeprägte Abhängigkeitspotential erschwerten den Einsatz zusehends. Zeitweise war z.B. das Kombinationspräparat Ambar® auf dem Markt, das weniger stark aufputschend wirkte, weil es neben Methamphetamin (**6**) zusätzlich das zentral dämpfende Phenobarbital enthielt (Abb. 1). Damit enthielt ein Medikament zwei enorm suchterregende Stoffe.

Amphetamin (**5**) wurde in den späten 1930er Jahren zunächst intensiv zwecks Behandlung verstopfter Nasen vertrieben (Benzedrin-Inhalierstift, siehe Kapitel 2.1 für Details), und etwa zu Beginn des Zweiten Weltkriegs kamen Depressionen als Indikation dazu. Während dem Krieg diente es wie Methamphetamin offiziell zur Steigerung der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit. Ende der 1940er Jahre wurde es offiziell zwecks Gewichtskontrolle zugelassen (Abb. 1).

Die Werbeanzeigen für Amphetamin und Methamphetamin vermittelten die Wirkung auf plakative, manipulierende Art. Gebrauch und Missbrauch wurden, wie die Indikation selbst, unscharf und zunehmend undefinierbar. Die Sucht blieb, die Suche ging weiter.



5; Amphetamin



6; Methamphetamin

Die Abwägung zwischen Nutzen und Risiken wurde auch in der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) heftig und kontrovers diskutiert. *Coleman* legt in seinem Artikel ausführlich Pro und Kontra dar [14].

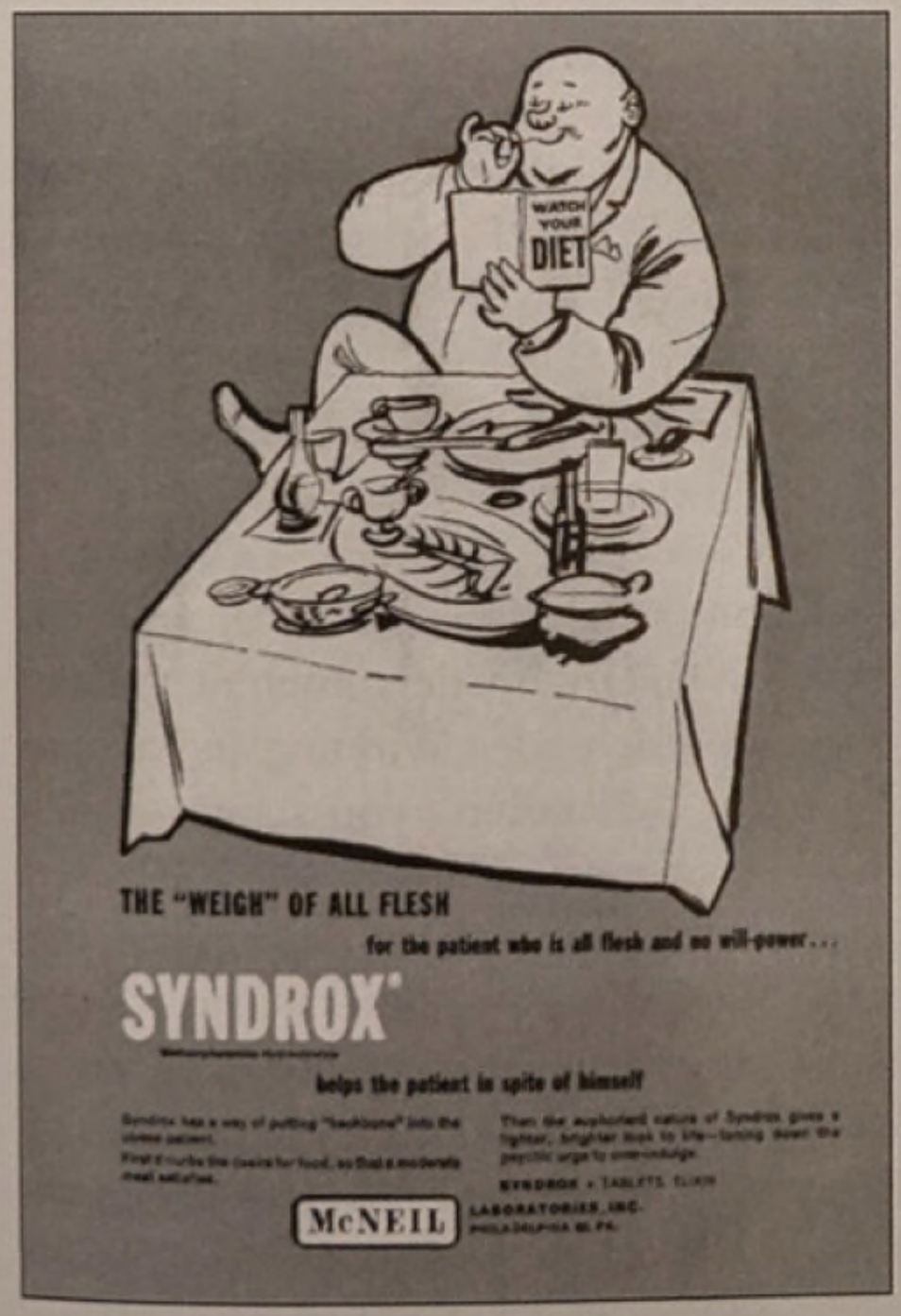
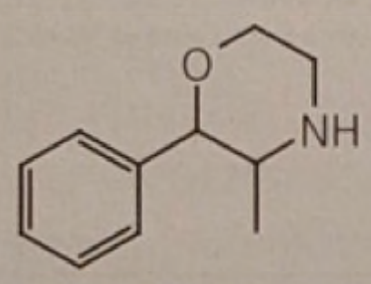


Abb. 1. Ende der 1940er Jahre erhielten Amphetamin und Methamphetamin in den USA die offizielle Zulassung zur Behandlung von Übergewicht. Oben: Werbung für Amphetamin (Benzedrin, 1951, JAMA. Eskadrol = Amphetamin + Prochlorperazin (Compazin), 1967). Unten: Werbung für Methamphetamin (Syndrox, 1950er Jahre. Ambar = Methamphetamin + Phenobarbital, 1956).

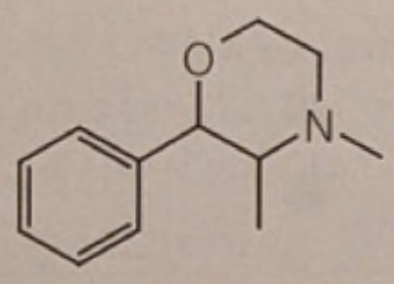
Preludin und seine Nachfolger

In den Boom-Jahren der Nachkriegszeit kamen gleich mehrere neue „Diätpillen" auf den Markt, um den Hunger zu unterdrücken und überschüssiges Fett zu verbrennen. So erhielten zwei weitere Verbindungen im selben Jahr – 1959 – von den amerikanischen Behörden die Zulassung. Strukturell handelt es sich um *O*-*N*-ethylenverbrückte Ephedrin- bzw. Norephedrinderivate: Phenmetrazin (**7**, siehe Kapitel 3.12.4.3) trat unter dem Namen Preludin® (engl. *prelude*, Auftakt oder Vorspiel) als Anorektikum mit scheinbar verbesserten Eigenschaften an.

Der nahe Verwandte Phendimetrazin (**8**, siehe Kapitel 3.12.4.3) wurde u.a. unter dem Vermarktungsnamen Plegine® zur kurzzeitigen Behandlung von Fettleibigkeit verwendet und wird heute nur noch in wenigen Ländern z.B. unter dem Namen Bontril® verschrieben. Phendimetrazin (**8**) ist eine Prodrug von Phenmetrazin (**7**). In späteren Studien konnte mittels Diskriminationsstudien an Tier und Mensch eine amphetaminähnliche Wirkung nachgewiesen werden, und aufgrund ihrer stimulierenden Eigenschaften wurden Phenmetrazin und Phendimetrazin nicht selten missbraucht.



7; Phenmetrazin



8; Phendimetrazin

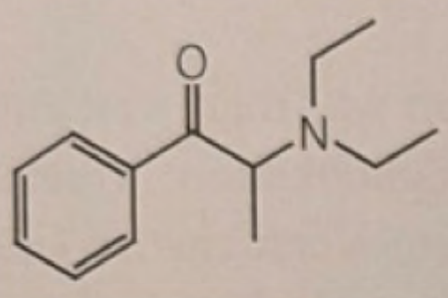
Durch die stetige Suche nach einem „*Me-too*"-Produkt tauchte kurz darauf Diethylpropion (**9**, auch Amfepramon, siehe Kapitel 3.5) auf. Es ist der Wirkstoff in Tenuate® bzw. Regenon® und wird in einigen Ländern (z.B. in Deutschland) bis heute zur kurzzeitigen Behandlung von Fettleibigkeit verwendet. Diethylpropion (**9**) steht im Verdacht, pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) zu verursachen [15]. Zudem wird befürchtet, dass es neurotoxisch wirkt [16].

Bupropion (**10**, früher als Amfebutamon bekannt, siehe Kapitel 6.2.3.3) trägt wie Diethylpropion (**9**) eine β-Keto-Gruppe. Es ist ein NE/DA-Wiederaufnahmehemmer (geringfügig auch 5-HT) [17], gepaart mit einer antagonisierenden Wirkung an Nicotin-Rezeptoren [18]. Es wurde in den 1980er Jahren zur Behandlung von schweren Depressionen zugelassen (Wellbutrin®; in Deutschland als retardierte Form seit 2007 unter dem Namen Elontril®), und knapp 10 Jahre später zur Unterstützung der Raucherentwöhnung als Zyban®. Bupropion (**10**) zeigt kein Missbrauchspozential (siehe Kapitel 6.2.3.3). Beim Einsatz als Antidepressivum wurde eine Gewichtsabnahme beobachtet. In Kombination mit dem Antikonvulsivum Zonisamid (Empatic®) und dem Opioidantagonisten Naltrexon (Contrave®) wird die synergistische Wirkung [19] resp. Anwendung als Anorektikum von der Firma *Orexigen Therapeutics* klinisch geprüft [20].

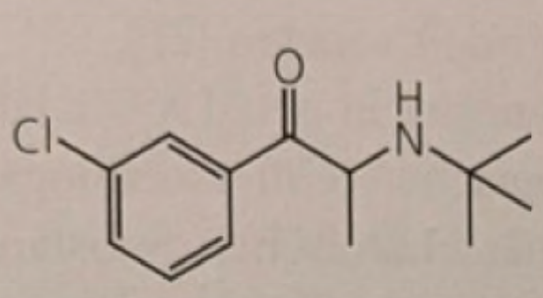
Phentermin (**11**, siehe Kapitel 3.7) erhielt 1959 die Zulassung als Anorektikum und wurde als Fastin®, Ionamin®, und heute als Adipex® in manchen Ländern noch als kurzzeitiges Behandlungsmittel bei Fettleibigkeit eingesetzt. Es scheint beliebt zu sein, da es

bei Google für den Begriff 'Phentermine' fast 70 Millionen (!) Einträge gibt. Es steht aufgrund der vielerorts beobachteten Nebenwirkungen von Anorektika unter kritischer Beobachtung, dies insbesondere durch die schweren Nebenwirkungen, welche durch das Kombinationspräparat Fen/Phen beobachtet wurden (siehe folgende Seiten).

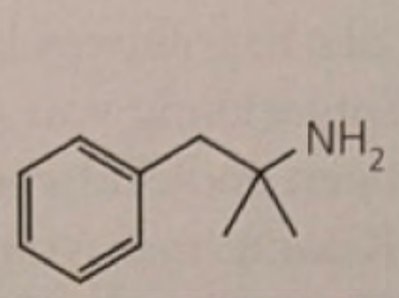
Pentorex (**12**, siehe Kapitel 3.7) wurde kurzzeitig unter dem Namen Modatrop® als Appetitzügler eingesetzt und erzeugt eine geringe psychomotorische Stimulierung. Es wurde wieder vom Markt zurückgezogen, da eine verstärkte psychische Abhängigkeit, Schizophrenien und Herzrhythmusstörungen auftraten [21].



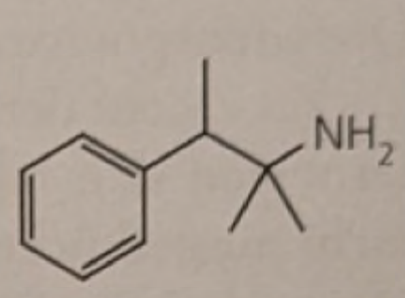
9; Diethylpropion



10; Bupropion



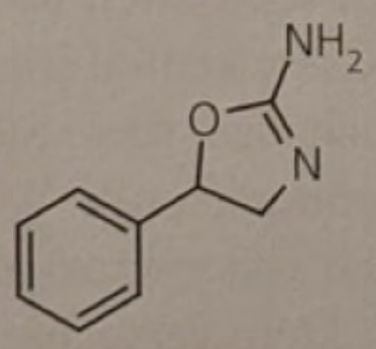
11; Phentermin



12; Pentorex

Mit Herzklappenfehlern und Lungenhochdruck gegen den Appetit

Aminorex (**13**, siehe Kapitel 3.12.3) fand in den 1960er Jahren unter dem Handelsnamen Menocil® oder Apiquel® in Europa einen breiten Absatz als „Diätpille". In den USA erhielt Aminorex (**13**) keine Zulassung. Zwischen 1967 und 1969 war eine markante Zunahme der Fälle von tödlich verlaufender primärer pulmonalarterieller Hypertonie (PAH; Bluthochdruck in der Lunge) in der Schweiz, Deutschland und in Österreich zu erkennen, die im Zusammenhang mit der Einnahme des Appetitzüglers Aminorex (**13**) stand [22]. Aufgrund dieser Tatsache zog man nur drei Jahre nach Markteinführung (1965-1968) Aminorex (**13**) endgültig vom Markt zurück. Im Kapitel 3.12 werden Aminorex und ähnliche Derivate noch eingehender beschrieben.



13; Aminorex

Eine erhöhte Prävalenz für PAH bei übergewichtigen Personen, die mit Anorektika behandelt wurden, zeichnete sich für diverse Anorektika ab, z.B. auch Fenfluramin (**15**). Deshalb wurden diverse Versuche angestellt, um den zugrundeliegenden Mechanismus zu klären (siehe Kapitel 3.12.3 und 6.2.2.2). Heute weiß man, dass einige Anorektika des Phenethylamin-Typs mit den Monoamintransportern interagieren. Der Serotonintransporter (SERT) scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen; während das *Hemmen* des SERT und die darauffolgende Erhöhung der freien Konzentration an Serotonin (5-HT)

als unproblematisch gilt, so können *Substrate* des SERT, die diesen umpolen und dadurch 5-HT freisetzen, mit einer PAH im Zusammenhang stehen (siehe Kapitel 3.12.3). Da genetische Veränderungen am SERT auch mit PAH in Verbindung gebracht werden, ist es nicht unwahrscheinlich, dass der SERT auch im Falle der Anorektika an der Nebenwirkung beteiligt ist [23]. Zusätzlich interagieren einige Anorektika mit verschiedenen Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren. Während dem Aktivieren der 5-HT_{2C}-Rezeptoren die anorektische Wirkung zugesprochen wird, können bei der länger anhaltender Aktivierung der 5-HT_{2B}-Rezeptoren, die unter anderem in den Herzklappen reichlich exprimiert sind, Herzklappenfehler (*valvular heart disease*, VHD) auftreten [24] (siehe Kapitel 6.2.2.2). So sind Fälle von Herzklappenfehlern auch bei Parkinson-Patienten aufgetreten, die mit Dopaminagonisten des Ergolintyps behandelt wurden [25].

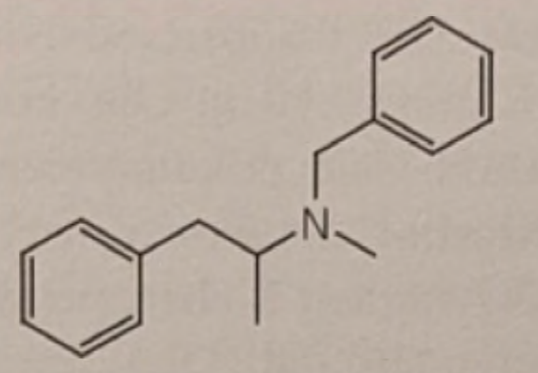
Zu Zeiten der Entwicklung von Aminorex in den 1950er Jahren war man weit entfernt von den heutigen molekularbiologischen Untersuchungsmöglichkeiten. Vereinfacht ausgedrückt: Konnte man von einer chemischen Substanz im Versuchstier eine pharmakologische Wirkung nachweisen und war die akute Toxizität nach damalig herrschenden Maßstäben genügend gering, so war der Schritt hin zu klinischen Studien am Menschen nicht mehr weit entfernt. Erst viele Jahre später konnte das Wirkprinzip oder die Nebenwirkungen für zugelassene Wirkstoffe retrospektiv ansatzweise aufgeklärt werden. Erst die neuen Technologien und das dadurch errungene Wissen erlauben es heutzutage, neue Wirkstoffe viel vorsichtiger zu designen – auch wenn dies in einigen Jahrzehnten wiederum relativiert werden wird.

Die neuen Erkenntnisse zur Problematik der Anorektika führten dazu, dass mittlerweile der 5-HT_{2B}-Rezeptor als sogenanntes *Antitarget* angesehen wird und jeder potenzielle Arzneistoff sofort daraufhin untersucht wird. Ist ein Stoff ein 5-HT_{2B}-Agonist, bedeutet das für seine Weiterentwicklung das sichere Aus [26]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch der 5-HT_{1B}-Rezeptor eine wichtige Rolle bei der PAH spielt und sich 5-HT_{1B}-Rezeptor Antagonisten zur Behandlung von PAH eignen könnten [27]. Heute gilt als Standard zur Behandlung von PAH die Antagonisierung der Endothelinrezeptoren mithilfe von Bosentan (Tracleer®) [28].

Doch PAH und Herzklappenfehler sind nicht die einzigen Gründe, weswegen Anorektika des Phenethylamintyps einen schlechten Ruf haben. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass viele Vertreter dieser Klasse zentral stimulierend und eventuell auch euphorisierend wirken. Zudem kommt noch, dass diese Stoffe eine ausgeprägte Tachyphylaxie erzeugen. Das bedeutet, dass die stimulierende Wirkung bei regelmäßiger Einnahme immer schwächer wird. Diese beiden Eigenschaften sind regelrecht dazu prädestiniert, eine Abhängigkeit zu erzeugen [29]. Dem versuchte man beispielsweise mit der Verbindung Benzphetamin (**14**, Didrex®, siehe auch Kapitel 3.2.1) entgegenzuwirken. Es zeigt offenbar weniger stimulierende Eigenschaften aufgrund eines langsamen Metabolismus hin zu Amphetamin und Methamphetamin [30]. Es erhielt 1960 die Zulassung als Anorektikum und ist in den USA noch heute zugelassen (heute von *Pfizer* vermarktet). Bis heute wurde über keinen Fall von VHD oder PAH berichtet [31].

Im Zusammenhang mit dem Problem der Agonisierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors stellt sich die Frage nach den Auswirkungen bei der Einnahme potenter Psychedelika des Phenylalkylamintyps, denn diese zeigen zu dieser Bindungsstelle doch immerhin

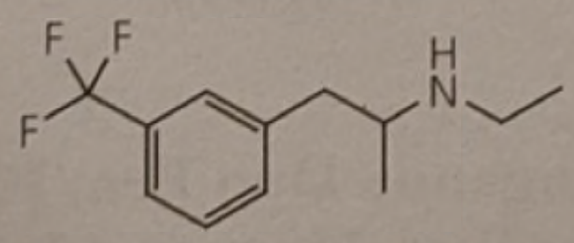
Affinitäten im nanomolaren Bereich (siehe Kapitel 8.5.1). Zum primär für die psychedelische Wirkung verantwortlich gemachten 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptor zeigen die Psychedelika jedoch im Schnitt rund 30mal höhere Affinitäten als zum 5-HT_{2B}-Rezeptor (n= 7, [32]). Anorektika werden meist über Wochen hinweg täglich eingenommen. Im Vergleich dazu ist das Risiko bei der einmaligen Einnahme eines Psychedelikums als verhältnismäßig gering einzuschätzen.



14; Benzphetamin

Pillen – ersehnte Abkürzung zum Idealgewicht?

Das im Jahre 1959 zugelassene Phentermin (**11**, siehe Kapitel 3.7) bewirkte einerseits gelegentlich eine Stimulation, was den Wunsch nach neutraleren Mitteln erweckte, andererseits wollten andere auf dem Schlankheitsmittelmarkt mitverdienen. 1963 erschien eine Publikation, die für das Amphetamingerüst qualitativ zeigt, dass sich durch Abwandlungen bzw. bestimmte Substituenten die anorektische Wirkung und die Antriebssteigerung voneinander trennen lassen [33]. Durch die synthetischen Fortschritte, im speziellen auf dem Gebiet der Fluorchemie, entstanden neue funktionelle Gruppen mit einzigartigen Eigenschaften. Dadurch entwickelte sich 3-Trifluormethyl-ethamphetamin (**15**) zum Hoffnungsträger. Durch die CF_3-Gruppe im Molekül werden in der normalen Dosierung die stimulierenden Effekte, die bisher alle Anorektika aufwiesen, verhindert [34]. Es erwies sich als eher sedierend. Unter dem Namen Fenfluramin (**15**, siehe Kapitel 6.2.2) erteilte die FDA 1973 die Zulassung. Die Tabletten wurden als Pondimin® und Ponderax® (60mg/Tag) vermarktet.

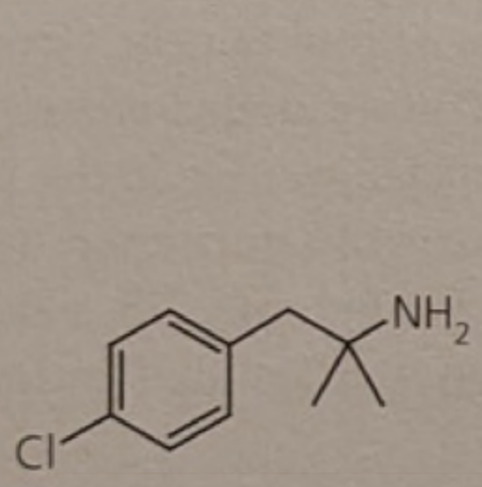


15; Fenfluramin

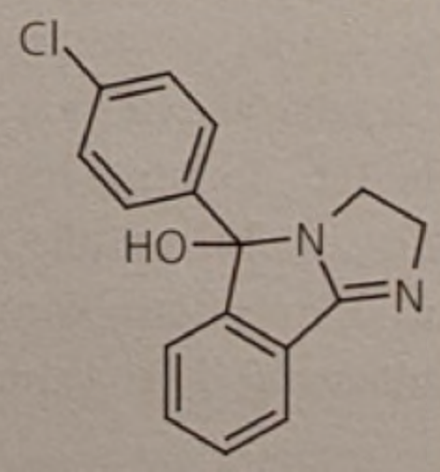
Fenfluramin (**15**) wird zu seinem *N*-Desethylmetaboliten verstoffwechselt. Die anorektische Wirkung zu erklären, ist wegen der verschieden ausgeprägten Interaktionen der Muttersubstanz und der Metaboliten sowie der einzelnen Stereoisomere mit den Targets komplex [36]. Fenfluramin (**15**) erwies sich primär als 5-HT-Freisetzer und als Agonist mit schwacher Affinität zum 5-HT_{2C}-Rezeptor (K_i= 3183nM). Der genannte Metabolit zeigt eine ähnliche Freisetzung von Serotonin, jedoch eine 5-mal höhere Affinität zum 5-HT_{2C}-Rezeptor (K_i= 557nM), was zusammen mit der Serotonin-Freisetzung

für die anorektische Wirkung verantwortlich ist. Viel bedeutender jedoch ist die immens gestiegene Affinität zum 5-HT_{2B}-Rezeptor des Metaboliten (K_i= 52nM) gegenüber Fenfluramin (**15**, K_i= 4134nM). Während den 5-HT_{2C}-Rezeptoragonisten eine anorektische Wirkung zugeschrieben wird, ist die agonistische Interaktion der in den Herzklappen lokalisierten 5-HT_{2B}-Rezeptoren - wie man heute weiß - verantwortlich für die aufgetretenen Herzklappenfehler und pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Die Aktivierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors kann die Plasma 5-HT-Spiegel erhöhen [76] und dadurch möglicherweise eine PAH bewirken. Die SERT-Substrataktivität wird ebenfalls in Zusammenhang mit PAH gebracht (siehe Kapitel 3.12.3). Obschon bereits seit Beginn der 1980er Jahre Fenfluramin-assoziierte PAH-Fälle dokumentiert wurden (zusammengefasst in [37]), verstrich mehr als ein Jahrzehnt, bis diese ernste Sachlage auch von den Behörden adäquat beachtet wurde. Die starken Nebenwirkungen bedeuteten im Jahre 1997 schließlich das Aus für Fenfluramin (**15**) [38, 39].

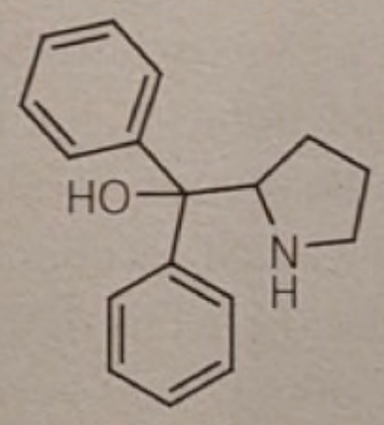
Im Jahre 1973 erhielten noch zwei weitere Medikamente die Zulassung als Anorektika. Eine Erweiterung eines bereits bekannten Gerüstes, Chlorphentermin (**16**), als Pre-Sate® und eine neue, nicht phenethylaminartige Struktur: Mazindol (**17**, Sanorex®). Chlorphentermin (**16**) verschwand schnell wieder von der Bildfläche. Grund könnte die strukturelle Verwandtschaft zum bekannten Neurotoxin 4-Chloramphetamin sein (siehe Kapitel 6.3.4). Mazindol (**17**) zeigt strukturell Ähnlichkeiten mit dem Stimulans Diphenylprolinol (**18**, siehe Kapitel 3.12.4.1). Mazindol (**17**) erzeugte zwar nicht die typischen Nebenwirkungen wie PAH und Herzklappenfehler, hat heutzutage jedoch keine Bedeutung mehr, dies vermutlich aufgrund fehlender Wirksamkeit [37].



16; 4-Chlorphentermin



17; Mazindol



18 ; Diphenylprolinol

Das wohlklingende Duo Fen/Phen kämpft gegen Fett, Herz und Lunge

Die Gruppe um den Pharmakologen *Michael Weintraub* schuf in den 1980er Jahren die Idee, das bekannte, stimulierend wirkende Anorektikum Phentermin (**11**) mit dem eher sedierend wirkenden Fenfluramin (**15**) zu kombinieren – und so die Nebenwirkungen zu kompensieren. Sie publizierten 1984 erste positive Resultate und fassen zusammen: „*Combining fenfluramine and phentermine capitalized on their pharmacodynamic differences, resulting in equivalent weight loss, fewer adverse effects, and better appetite control*“ [a] [40].

Das Kombinieren der Wirkstoffe Phentermin (**11**) und Fenfluramin (**15**) (in Form der simultanen Einnahme beider Tabletten, in reduzierter Dosierung) erhielt den wohlklingenden Namen Fen/Phen und geriet zusehends in den Fokus der Wissenschaft und

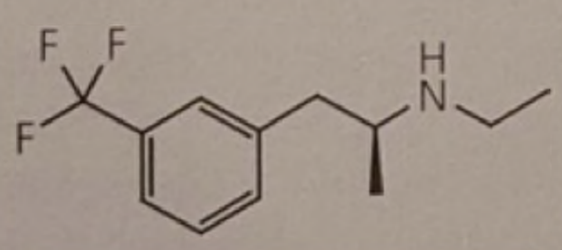
[a] „Das Kombinieren von Fenfluramin mit Phenthermin konnte von den pharmakodynamischen Unterschieden profitieren, so dass daraus eine äquivalente Gewichtsreduktion, weniger Nebenwirkungen und eine bessere Appetitkontrolle hervorgingen.“

der Öffentlichkeit. *Weintraubs* Publikationen 1992 zu seinen Fen/Phen-Erkenntnissen – *Long-term weight control study: conclusions* [41] – mündeten in eine Artikelserie. Die Erkenntnisse seiner Langzeitstudie – bis zur Behandlungswoche 210 – legten so den Grundstein ihres kommerziellen Erfolgs [14]. Zum Erfolg gesellte sich jedoch zunehmend negative Kritik. Wie bei Fenfluramin sind auch bei Fen/Phen Zwischenfälle mit PAH und Herzklappenfehlern aufgetreten [5, 42-44]. Obwohl die FDA nie eine Zulassung für die Kombination der zwei Wirkstoffe Fenfluramin mit Phentermin ausgesprochen hatte, gab es allein im Jahr 1996 in den USA 18 Mio. Verschreibungen dieses Off-label-Gebrauchs (zusammengefasst in [43]). Im Jahre 1997 kam für die Kombination Fen/Phen das Aus: Fenfluramin (wie auch Redux, siehe folgende Seiten) musste vom Markt genommen werden. Für die Firma *Wyeth* folgte eine Reihe von Schadenersatzklagen [45]. Man realisierte, dass Fenfluramin (**15**) für diese fatalen Nebenwirkungen verantwortlich ist, und so wird der andere Partner von Fen/Phen, namentlich Phentermin (**11**), noch heute als Anorektikum verkauft, wenn auch zunehmend eingeschränkt. Die Diskussionen um eine mögliche Assoziation von Phentermin (**11**) mit PAH oder VHD sind recht hitzig [46].

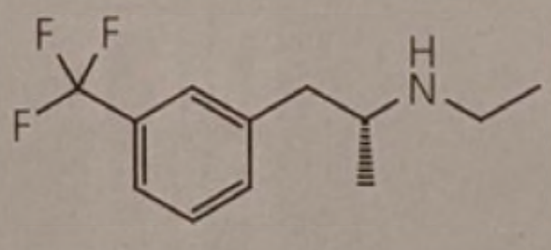
Redux – ein kurzer, sportlicher Auftritt

An den Forschungen zu den Wirkungen der einzelnen Enantiomere von Fenfluramin (**15**) waren *R.J. Wurtman* und seine Frau federführend beteiligt. Plakativ formuliert, erkannten sie in den 1980er Jahren, dass erhöhte Serotoninspiegel die Kohlenhydratzufuhr reduzieren und tyrosin- und tryptophanreiche Lebensmittel die endogenen Serotonin-, Dopamin- und Norepinephrinspiegel beeinflussen [47]. Sie wurden in einem populärwissenschaftlichen Kontext 1996 im TIME Magazin zitiert: „(...) *that people were using these foods as drugs*“ [29].

Die *Wurtmans* sind Erfinder mehrerer Patente auf dem Gebiet, wobei sie speziell die Anwendung bei „*carbohydrate cravings*“ schützten. Das erste Patent aus dem Jahre 1984 trug den Titel „*Method of utilizing d,l-fenfluramine for modifying feeding behavior*“ [48]. Schließlich fanden sie heraus, dass vor allem die *S*-Form für die anorektische- und die *R*-Form für die sedierende Wirkung verantwortlich ist [49].



15a; (+)-*S*-Fenfluramin; Dexfenfluramin



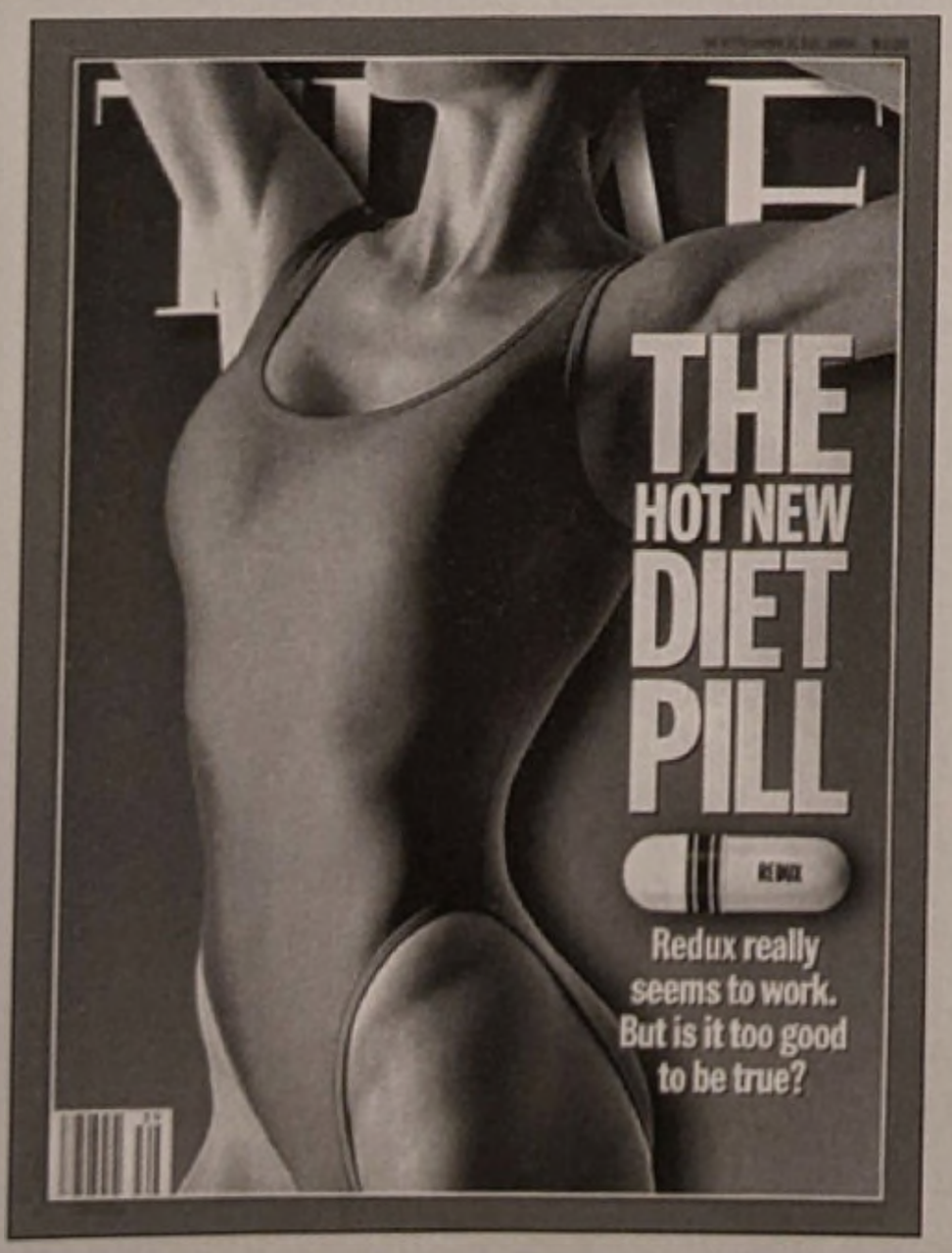
15b; (-)-*R*-Fenfluramin

Das war die Geburtsstunde von Dexfenfluramin ((+)-*S*-Fenfluramin, **15a**) – die Ablösung vom racemischen Fenfluramin (**15**), was nicht zuletzt (oder gerade deswegen) dem Ablaufen der Patentrechte zu Fenfluramin (**15**) entgegenkam. *Wurtman* und sein Team testeten und patentierten zusammen mit dem Massachusetts Institute of Technology (MIT) Dexfenfluramin (**15a**) in diversen Anwendungen Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre. Einige Titel der parallel veröffentlichen Fachartikel,

tönten verlockend nach einer neuen Wunderdroge: „*Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine*“ [a] [50]. „*d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression*“ [b] [51]. „*Weight gain and withdrawal symptoms after smoking cessation: a preventive intervention using d-fenfluramine*“ [c] [52]. Die Rechte für Dexfenfluramin (**15a**) auf dem US-Markt kaufte eine von *Wurtman* mitbegründete Firma, die Erfindungen des MIT marktfähig machen sollte: *Interneuron Pharmaceuticals* [29]. Die Food and Drug Administration (FDA) beurteilte den Nutzen von Dexfenfluramin (**15a**) (Redux®) als größer als seine möglichen Risiken und erteilte somit nach langen, kontroversen Diskussionen [53] im April 1996 die Zulassung (zusammengefasst in [54]).

Mit einem Pillendesign, das sportlich-lässig anmutet (Abb. 2) und dem Namen Redux, der auf lateinisch nichts Geringeres bedeutet als „Rückführer“, konnte die Redux®-Revolution starten. Es war dann auch für kurze Zeit eines der erfolgreichsten Medikamente. Nachdem die Allgemeinpraktiker von dem Heer der *Wyeth-Ayerst*-Kundenberater Besuch erhalten hatten, verschrieben auch diese, nicht nur die ursprünglich avisierten Übergewichtsspezialisten, Redux® [29]. Das hatte zur Folge, dass „*Just three months after the introduction of Redux, doctors are writing 85,000 prescriptions a week*“ [d] [29]. Das TIME Magazin lässt einem Analysten das Wort: „*What we have here is probably the fastest launch of any drug in the history of the pharmaceutical industry*“ [e] [29].

Die Freude dauerte relativ kurz. Die Redux-Revolution nimmt ein abruptes Ende und wird für manche Patienten zum Redux-Debakel. Dabei ereilte Redux das



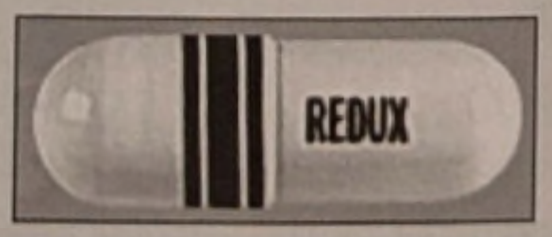


Abb. 2. Links: Redux auf der Titelseite des TIME Magazins [35]. Rechts: In sportlichem Design: Redux-Kapsel mit Dexfenfluramin als Wirkstoff [55].

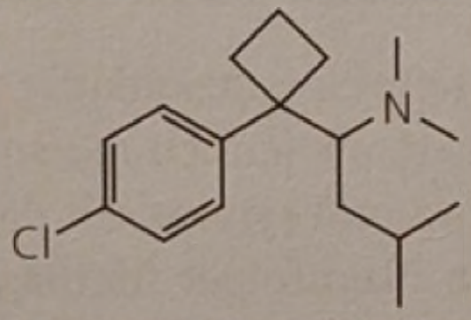
[a] „Behandlung der saisonalen Depression mit d-Fenfluramin.“
[b] „d-Fenfluramin unterdrückt die erhöhte Kalorien- und Kohlenhydrataufnahme und verbessert die Stimmung der Frauen mit prämenstruellen Depressionen.“
[c] „Gewichtszunahme und Entzugserscheinungen nach Raucherentwöhnung: ein präventiver Eingriff mit d-Fenfluramin.“

gleiche Schicksal wie seine Vorgänger und wurde bereits im September 1997 wegen Verdachts auf Verursachung von Herzklappenfehlern (VHD) und pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) vom Markt zurückgerufen, gleichzeitig wie das racemische Fenfluramin in Form von Pondimin sowie Fen/Phen. Die Schuld, resümierte ein TIME-Autor, trügen nicht nur die FDA, die Pharmafirmen, Ärzte und Diätkliniken, sondern auch unkritische Medien sowie ein fanatisch gewichtsbewusstes Publikum, das diese magischen Diätpillen um jeden Preis verlangte [54].

Die Ursachen für die schwerwiegenden Nebenwirkungen sind mit denen von racemischem Fenfluramin identisch und sind auf den vorhergehenden Seiten beschrieben (siehe auch Kapitel 6.2.2). Die dokumentierten Fälle von VHD und PAH häuften sich auf Seiten der Fen/Phen- sowie Redux-Applikationen, und so gesehen ebneten sich diese Präparate gegenseitig den Weg zum Untergang.

Adipositas-Risiken wiegen nur scheinbar schwerer als dosierte Sibutramin-Gefahren

Die von den Fenfluraminpräparaten (Pondimin® oder Redux®) hinterlassene Lücke wurde bald darauf durch einen neuen Hoffnungsträger der erweiterten Amphetamin-Familie geschlossen: Sibutramin (**19**, siehe Kapitel 6.3.8), ein Cyclobutylderivat, das auch wieder als Racemat auf den Markt kam.



19; Sibutramin

Auch seiner Zulassung gingen intensive Debatten über Nutzen und Risiken voraus. Sibutramin (**19**) nahm die Hürde der Effizienzkriterien, d.h. 60% erreichten einen Gewichtsverlust von 5%, während es beim Placebo „nur" 30% waren, doch diesmal gab es auch die Tendenz, dass Sibutramin (**19**) Herzfrequenz und Blutdruck erhöhte, was sich negativ auswirkte und Anlass zu Debatten bot [14].

Im Jahre 1997 erhielt Sibutramin (**19**) schließlich von der FDA grünes Licht für die Behandlung von Adipositas. Fortan wurde es unter den Namen Reductil® (Europa) und Meridia® (USA) vermarktet. Die Behandlung mit Sibutramin (**19**) (10mg/Tag) war ab einem Body-Mass-Index (BMI) von > 30kg/m^2 zugelassen. Wie auch die bereits besprochenen Vertreter aus der Gruppe der Phenethylamine wirkt Sibutramin (**19**) an den Monoamintransportern, dies als Serotonin- und Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Es hat zu 5-HT$_{2A}$-, 5-HT$_{2B}$- und 5-HT$_{2C}$-Rezeptoren keine Affinität [56]. Das könnte auch erklären, weshalb bis heute keine direkten Komplikationen bezüglich PAH oder Herzklappenfehlern aufgetreten sind. Allerdings kann es zu Blutdrucksteigerung und Tachykardie kommen; in den USA sollen schwere Nebenwirkungen, darunter 29 Todesfälle, beobachtet worden sein [14, 57]; in Italien wurde es 2002 [57] sowie 2010 in

[d] „Nur drei Monate nach der Einführung von Redux wurden 85'000 Rezepte pro Woche verschrieben."
[e] „Was wir hier sehen, ist vermutlich die schnellste Markteinführung eines Medikamentes in der Geschichte der pharmazeutischen Industrie."

der Schweiz [58], der EU und den USA [74] vom Markt zurückgezogen. Das Pharmaunternehmen *Abbott* konterte, dass die Rate der Todesfälle bei den weltweit 8.5 Millionen Sibutraminnutzern insgesamt niedriger sei als in einer vergleichbaren adipösen Population. Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit dem Namen SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) an etwa zehntausend Personen, die nicht nur übergewichtig waren, sondern auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko trugen, wurde sechs Jahre lang durchgeführt. In den Auswertungsergebnissen vom Oktober 2009 zeichnete sich ab, dass Zwischenfälle im kardiovaskulären Bereich (Herzattacken und Schlaganfälle) in der Sibutramingruppe häufiger auftraten als in der Placebogruppe. Da die Effektivität zudem auch nur mäßig war, empfahl das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der *European Medicine Agency* (EMEA), am 21. Januar 2010, die Zulassung zu entziehen und Sibutramin vom Markt zu nehmen [59]. Bedenklich ist die unvorsichtige profitorientierte Verteilung über das Internet: Aufgrund des Schlankheitswahns machen offensichtlich hunderttausende ärztlich nicht begleitete und nicht als adipös diagnostizierte Personen vom bequemen Bestellen von Sibutramin im Internet Gebrauch, ohne zu wissen, welchem Risiko sie sich tatsächlich aussetzen. Noch schlimmer wird es, wenn Pillen aus Fernost unter dem Deckmantel „Naturstoffe" tatsächlich verschreibungspflichtige oder gar nicht mehr zugelassene chemische Wirkstoffe enthalten [60].

Strukturelle Variationen von Amphetaminen: Auf der Suche nach Anorektika

Während bekannte Moleküle teilweise spektakulär scheiterten, wurden zur gleichen Zeit einige Verbindungen entwickelt, die jedoch nie auf den Markt kamen. Diese seien deshalb im Folgenden (Abb. 3) kurz und synoptisch dargestellt: Ausgehend vom Ephedrin (**1**) über dessen synthetischen Nachfolger Methamphetamin (**6**) erwiesen sich vor allem eine *meta*-ständige CF_3-Gruppe oder ein *para*-ständiger Cl-Substituent immer wieder als vielversprechend, um das Verhältnis von anorektischen zu ZNS-stimulierenden Eigenschaften günstig zu beeinflussen.

Benfluorex (**20**, Kapitel 6.2.2.4) wurde Ende der 1960er Jahre in Patentschriften als potentielles Anorektikum, Analgetikum, Antikonvulsivum oder Lipid-Metabolismus-Regulator erwähnt [61, 62]. Später wurde Benfluorex (**20**) unter Namen wie Mediator® in einigen Ländern bei Hypertriglyceridämie und Diabetes mit Übergewicht als Anorektikum verschrieben. Der Wirkmechanismus scheint auf mehreren Faktoren zu beruhen: Senkung von Blutzucker, Triglycerid- und Cholesterolspiegel (zusammengefasst in [63]). Gleichzeitig wird aber auch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme beobachtet. Im Jahre 2003 berichteten spanische Kardiologen vom ersten Fall eines Herzklappendefekts (vergleichbar mit dem von Fenfluramin; **15**) einer 50-jährigen Frau, die ein Jahr lang mit Benfluorex behandelt wurde [64]. Die Verdachtsfälle auf pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) und Schädigungen der Herzklappen häuften sich [65], und so wird von der *EMEA* zunehmend der Rückzug vom Markt durchgesetzt [66].

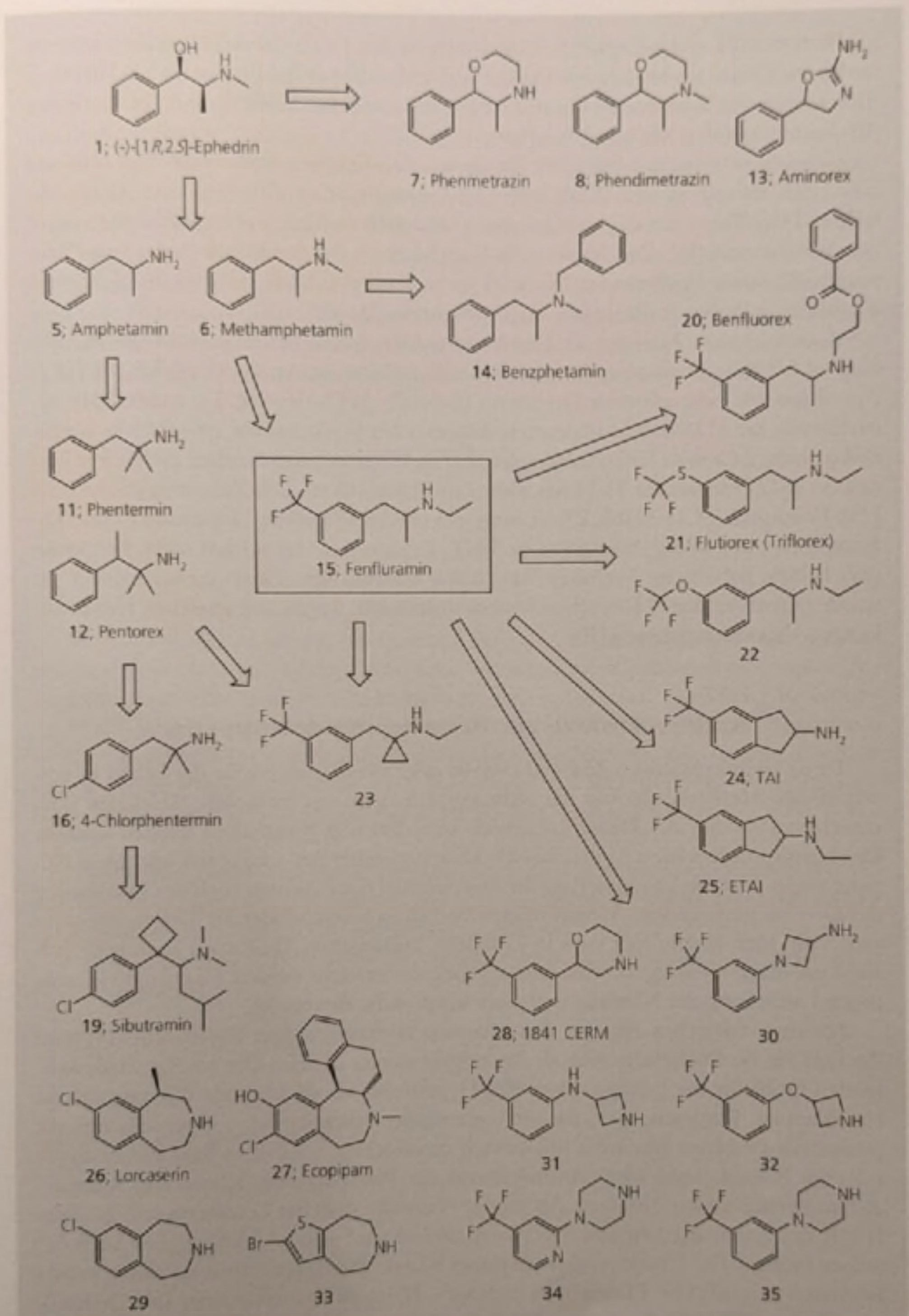


Abb. 3. Strukturelle Verwandtschaften diverser als Anorektika untersuchter Derivate.

Flutiorex (**21**, siehe Kapitel 6.2.2.4) wurde in den 1970er Jahren schließlich intensiv bis hin zu klinischen Studien untersucht und wirkte besser bei Frauen als bei Männern. Es erzeugte eine α-adrenerge Stimulierung, vielleicht einer der Gründe dafür, warum es den Sprung auf den Markt nicht schaffte [67].

Cozzi et al. untersuchten 1998 die cyclisierten Fenfluraminderivate TAI (**24**) und ETAI (**25**, siehe Kapitel 6.2.2.4) [68]. Der Gewichtsverlust (10–15%) von Ratten, die während vier Tagen mit diesen Substanzen behandelt wurden, war vergleichbar mit dem von Fenfluramin (**15**). Das strukturelle Verschmelzen der Strukturelemente von Phentermin (**11**) sowie Fenfluramin (**15**) zu **23** (siehe Kapitel 6.2.2.4), hemmte die Nahrungsaufnahme in Ratten ähnlich stark wie Fenfluramin (**15**) [69].

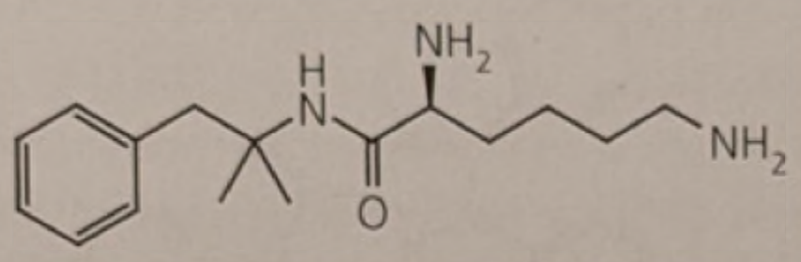
Auch in neuerer Literatur wird nach anorektischen Substanzen gesucht (**26**-**35**, siehe Kapitel 6.2.2.3; zusammengefasst in [6]). Einige davon sind potente selektive 5-HT_{2C}-Agonisten wie beispielsweise Lorcaserin (Belviq®, APD-356, **26**). Es wurde 2010 zunächst von der FDA aufgrund des tierexerimentellen Verdachts auf ein erhöhtes Krebsrisiko sowie fehlender Effizienz abgelehnt [73]. Nach weiteren Studien erhielt mit Lorcaserin 2012 erstmals seit 13 Jahren wieder ein Anorektikum eine Zulassung in den USA [75]. Ecopipam (SCH-39166, **27**) ist hingegen ein Antagonist an Dopamin-D_1- und D_5-Rezeptoren, mit wenig Affinitäten zu 5-HT_2-Rezeptoren. Als solches sollte Ecopipam (**27**) helfen, habituierte Verhaltensweisen wie übermäßiges Essen zu unterlassen. Es wurde patentiert und in klinischen Studien untersucht, wegen aufgetretenen Nebenwirkungen aber nie zugelassen [70].

Andere Ansätze zur Bezwingung des Appetits

Es ist bis zum heutigen Zeitpunkt unklar oder zweifelhaft, ob für das Leben so entscheidende Mechanismen wie die Nahrungsaufnahme mit einfachen Molekülen oder einzelnen Peptiden auf Dauer erfolgreich beeinflusst, ja ausgehebelt werden können. Das Hauptproblem beim Abnehmen mit Diäten jeglicher Art – sei es mit oder ohne Appetitszügler – ist die Tatsache, dass der Stoffwechsel der Patienten nach der Beendigung der Diät mit gesteigertem Appetit reagiert und sie in Kürze wieder ihr Ausgangsgewicht erreichen. Man spricht hier vom Jo-Jo-Effekt. Dauerhaftes Abnehmen kann sicherlich nicht mit einer vorübergehenden Abmagerungskur erreicht werden. Es gelingt vielmehr durch Umstellung der Nahrung und mehr körperliche Bewegung.

Mit dem faktischen Aus für den neuesten Hoffnungsträger Sibutramin (**19**) wird die Luft für die Phenethylamine als Anorektika immer dünner. Die ständig wiederkehrenden Probleme mit pulmonalarterieller Hypertonie, die schädigende Wirkung auf die Herzklappen, Bluthochdruck, die oft vorhandenen stimulierenden Eigenschaften, die potenzielle Probleme bezüglich Missbrauch verursachen… All diese Faktoren erschweren eine Neuzulassung eines Anorektikums der Phenethylamin-Klasse und forcieren die Suche nach neuen Ansätzen. Als rigides Phenethylamin hat Lorcaserin (**26**) 2012 die Hürde der Zulassung hinter sich gelassen, und es wird seine Andersartigkeit noch beweisen müssen. Die Überlebenden aus dieser Klasse sind das seit mehr als einem halben Jahrhundert erhältliche Phentermin (Adipex®, **11**) sowie Benzphetamin (**14**, Didrex®); das seit den 1980er Jahren als Antidepressivum eingesetzte, verträgliche Bupropion (**10**) wird gegenwärtig für den Einsatz als Anorektikum klinisch geprüft. Die Verwendung

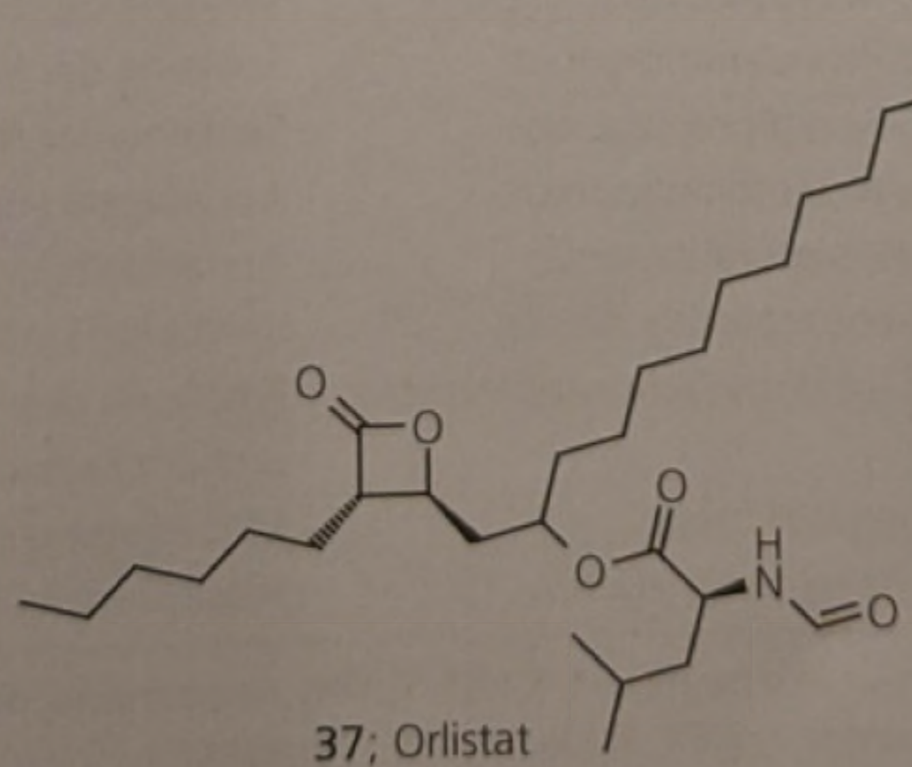
von Phentermin (**11**) erschien vor allem durch die Kombination mit Fenfluramin (als Fen/Phen) in schlechtem Licht. Ob dies gerechtfertigt ist, kann nicht abschließend beurteilt werden, denn das Ausmaß der Nebenwirkungen von Phentermin (**11**) ist in der Literatur umstritten, und immerhin ist Phentermin (**11**) im Gegensatz zu Fenfluramin (**15**) bis heute zugelassen. Die gelegentlich auftretende Stimulation durch Phentermin (**11**) kann zum Missbrauch führen. Ein interessantes Konzept wurde für die Wirksubstanz Amphetamin zwecks Nutzung zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) aufgestellt: Durch gezielte Amid-Derivatisierung konnte eine Retardierung des Wirkstoffs Amphetamin erreicht werden, wodurch man dem Missbrauch als Stimulans effektiv entgegenwirken konnte (siehe Lisdexamfetamin, Vyvanse®, Kapitel 2 und 3.3). Es stellt sich die Frage, ob sich dieses Konzept nicht auch auf das Molekül Phentermin (**11**) hin zu Struktur **36** oder ähnlich übertragen ließe.



36

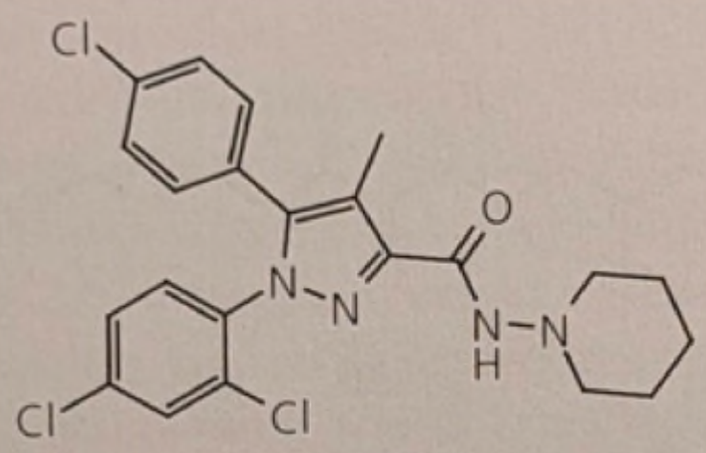
Bei sämtlichen zukünftigen serotonergen Agentien sowie solchen, die mit den Monoamintransportern interagieren, wird man vonseiten der Pharmaindustrie sicher pedantisch ausschließen, dass sie oder Metaboliten davon Agonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors (→ VHD) oder Substrate des Serotonintransporters SERT (→ PAH) sind. Das selektive Aktivieren des 5-HT_{2C}-Rezeptors und das Hemmen der Serotonin-Wiederaufnahme scheinen zum jetzigen Zeitpunkt *per se* funktionierende Konzepte für Anorektika zu sein. Ob diese auch nebenwirkungsfrei zu haben sind, wird sich zeigen.

Zur Zeit wird zum Abnehmen vor allem noch der Lipasehemmer Orlistat (**37**) verwendet, mit dessen Hilfe zugeführtes Fett teilweise unverstoffwechselt mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Orlistat (**36**) als Xenical® gehört nicht zur Klasse der Phenethylamine und ist selbst kein Appetitzügler. Die Verbindung ist das β-Lacton einer verzweigten Hydroxyfettsäure.



37; Orlistat

Der inverse CB_1-Agonist Rimonabant (**38**) gehört auch nicht zu den Phenethylaminen sondern ist ein Diphenylpyrazolderivat. Es hat bezüglich der Nahrungsaufnahme den umgekehrten Effekt wie Cannabis, das als Agonist den Appetit zu steigern vermag (primär aktiver Inhaltsstoff ist Δ^9-Tetrahydrocannabinol, THC). Während Cannabinoidagonisten die Stimmung aufhellen und das Wohlbefinden – neben dem Appetit – steigern können, verursachte der inverse Agonist depressive Verstimmung, Angstgefühle und Suizidgedanken als Nebenwirkung. Aufgrund dieser psychischen Nebenwirkungen und der geringen Wirksamkeit wurde Rimonabant (**38**) vom Hersteller *Sanofi-Aventis* vom Markt genommen. Es war zwischen 2006 und 2008 unter dem Namen Acomplia® zugelassen. In den USA erhielt der Wirkstoff wegen der psychischen Nebenwirkungen keine Zulassung.



38; Rimonabant

Tabelle. Diverse Wirkstoffe, die das Essverhalten beeinflussen können [71].

Wirkstoff	Molekularer Wirkmechanismus	Mechanismus der Gewichtsreduktion
Exenatid	GLP-1-Analogon	Erhöht Sättigung
Pramlintid	Amylin-Analogon	Wirkung auf Essverhalten
CNTFAx15	CNTF-Analogon	Ernährungsreduktion
Cetilistat	Inhibitor der gastrointest. Lipase	Reduktion der Fettabsorption
Taranabant	Inverser CB_1-Rezeptoragonist	Reduzierte Nahrungsaufnahme
Locarserin	$5\text{-}HT_{2C}$-Rezeptoragonist	Unterdrückung des Appetits
Atomoxetin	NE-Wiederaufnahmehemmer	Unterdrückung des Appetits
GSK-858464	MCH_1-Rezeptorantagonist	Senkung der Nahrungsaufnahme
AMG-076	MCH_1-Rezeptorantagonist	Senkung der Nahrungsaufnahme
NGD-4715	MCH_1-Rezeptorantagonist	Senkung der Nahrungsaufnahme
Intranasales Leptin	Leptin-Rezeptoragonismus	Appetitsenkende Wirkung
MK-0557	NPY_5-Rezeptorantagonist	Appetitsenkende Wirkung
N-5984	$ß_3$-Adrenozeptoragonismus	Verstärkte Lipolyse
AOD 9604	Fragment des Wachstumshormons	Erhöhung des Energieumsatzes und der Fettoxidation
Oleoylöstron	Endogenes Hormon	Mobilisierung des Körperfetts
Ecopipam	D_1/D_5-Rezeptorantagonist	Senkt Gewohnheitsverhalten

Abkürzungen: GLP-1: Glucagon-like Peptide-1, CNTF: Ciliary neurotrophic factor, MCH-1 :Melanin-Concentrating Hormone Receptor-1, NPY: Neuropeptid-Y-Rezeptor

Die Tabelle zeigt, welche bekannten biochemischen Grundlagen bzw. Targets mit dem Essverhalten zusammenhängen und als Ausgangspunkt von therapeutischem Nutzen sein könnten [71].

Gewichtige Schlussgedanken

Übergewicht gehört mitsamt den massiven Gesundheitsproblemen der Betroffenen zu den Risiken und Kosten der Konsumgesellschaft. Es scheint, als wären wir Geiseln unserer evolutionären Mechanismen, die uns befehlen, zu essen so lange Nahrung vorhanden ist. Gibt es keine Alternativen? Müssen wir wirklich wie Suchtkranke vom (Über-)Essen entwöhnt werden? Gibt es keine Möglichkeiten, sich mehr zu bewegen, weniger und gesündere Nahrung zu essen, ohne dabei an Lebensqualität einzubüssen? Oder ist es auch eine Frage der Betrachtungsweise und der Grenzwerte, wie Übergewicht definiert wird? Ist es wirklich ein Problem oder ist es die Angst davor? Schließlich profitieren ganze Industrien, wenn wir mit der Waage auf Kriegsfuss stehen. Jedenfalls ist es geradezu grotesk, dass Milliarden von Euros und US-Dollars zur Entwicklung von Medikamenten verpufft werden, um uns von der täglichen Völlerei zu erlösen, während in weiten Teilen der Erde die Menschen verhungern, weil sie zu wenig Nahrung haben.

Hier kann man weitere Informationen zu anorektisch wirkenden Substanzen finden:

- Kapitel 2.1
- Kapitel 3.1.1.1
- Kapitel 3.2.1
- Kapitel 3.3
- Kapitel 3.5
- Kapitel 3.7
- Kapitel 3.12.3, 3.12.4 und Unterkapitel
- Kapitel 6.2.2 und Unterkapitel
- Kapitel 6.2.3.3
- Kapitel 6.3.1, 6.3.4, 6.3.8

Literatur

[1] W. V. Brown, K. Fujioka, P .W. F. Wilson, K. A. Woodworth. *Am. J. Med.* **2009**, *122*, 4.

[2] K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden, C. L. Johnson. *JAMA* **2002**, *288*, 1723.

[3] E. A. Finkelstein, J. G. Trogdon, J. W. Cohen, W. Dietz. *Health Affairs* **2009**, *28*, 822.

[4] E. J. Garland, R. A. Remick, A. P. Zis. *J. Clin. Psychopharmacol.* **1988**, *8*, 323.
[5] R. B. Rothman, M. H. Baumann. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *95*, 73.
[6] B. M. Nilsson. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4023.
[7] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer by Elsevier: München, 2005.
[8] J. Falbe, M. Regitz. *Römpp Lexikon, Naturstoffe*. Thieme: 1997.
[9] E. Mutschler, M. Schäfer-Korting. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1997.
[10] C. M. Brown, J. C. McGrath, J. M. Midgley, A. G. Muir, J. W. O'Brien, C. M. Thonoor, C. M. Williams, V. G. Wilson. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *93*, 417.
[11] C. Carpene, J. Galitzky, E. Fontana, C. Atgie, M. Lafontan, M. Berlan. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, 310.
[12] Skandal um Diätpillen zieht weitere Kreise 5. September 1995, Möglicherweise der fünfte Todesfall - Ein Apotheker ist im Wesentlichen geständig - CDU beantragt Landtagssitzung. http://www.welt.de/print-welt/article661829/Skandal_um_Diaetpillen_zieht_weitere_Kreise.html
[13] T. Magazine. Medicine: Fat & Drugs Monday. In 1934; Vol. Apr. 30.
[14] E. Coleman. *Annals of Internal Medicine* **2005**, *143*, 380.
[15] M. J. Abramowicz, P. Van Haecke, M. Demedts, M. Delcroix. *Eur. Respir. J.* **2003**, *22*, 560.
[16] S. Galvan-Arzate, A. Santamaria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2002**, *965*, 214.
[17] S. Wilkes. *Drugs Today (Barc).* **2006**, *42*, 671.
[18] J. E. Slemmer, R. M. Martin, M. I. Damaj. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *295*, 321.
[19] Orexigen. http://professional.diabetes.org/Content/Posters/2006/p1706-P.pdf (Abgerufen am 20.02.2012)
[20] Orexigen. Product Candidates. http://www.orexigen.com/candidates/default.php (Abgerufen am 20.02.2012)
[21] *Arznei-Telegramm* **1995**, *9*, 90.
[22] D. Langleben. *Chest* **1998**, *114*, 55S.
[23] M. Humbert, R. C. Trembath. *Eur. Respir. J.* **2002**, *20*, 741.
[24] X. P. Huang, V. Setola, P. N. Yadav, J. A. Allen, S. C. Rogan, B. J. Hanson, C. Revankar, M. Robers, C. Doucette, B. L. Roth. *Mol. Pharmacol.* **2009**, *76*, 710.
[25] R. Schade, F. Andersohn, S. Suissa, W. Haverkamp, E. G. . *N. Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 29.
[26] T. Klabunde, A. Evers. *Chembiochem* **2005**, *6*, 876.
[27] I. Morecroft, L. Pang, M. Baranowska, M. Nilsen, L. Loughlin, Y. Dempsie, C. Millet, M. R. Maclean. *Cardiovasc. Res.* **2010**, *85*, 593.
[28] A. Ltd. http://www.tracleer.com/
[29] M. Lemonick, W. Dowell, J. M. Nash, A. Ramirez, B. Reid, J. Ressner. The new miracle drug? http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,985187,00.html
[30] J. T. Cody, S. Valtier. *J. Anal. Toxicol.* **1998**, *22*, 299.
[31] Pfizer. Didrex product description. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_didrex.pdf

[32] D. L. Nelson, V. L. Lucaites, D. B. Wainscott, R. A. Glennon. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, 1.
[33] G. F. Holland, C. J. Buck, A. Weissman. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 519.
[34] R. E. Tessel, J. H. Woods. *Psychopharmacologia* **1975**, *43*, 239.
[35] http://www.time.com/time/covers/0,16641,19960923,00.html
[36] R. B. Rothman, R. D. Clark, J. S. Partilla, M. H. Baumann. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 1191.
[37] K. A. Stahl, T. F. Imperiale. *Arch. Fam. Med.* **1993**, *2*, 1033.
[38] V. Setola, M. Dukat, R. A. Glennon, B. L. Roth. *Mol. Pharmacol.* **2005**, 20.
[39] M. A. Khan, C. A. Herzog, J. V. St. Peter, G. G. Hartley, R. Madlon-Kay, C. D. Dick, R. W. Asinger, J. T. Vessey. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 713.
[40] M. Weintraub, J. D. Hasday, A. I. Mushlin, D. H. Lockwood. *Arch Intern Med.* **1984**, *144*, 1143.
[41] M. Weintraub. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1992**, *51*, 642.
[42] M. D. Lemonick. Dark Side of Diet Pills. http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,987022,00.html
[43] H. M. Connolly, J. L. Crary, M. D. McGoon, D. D. Hensrud, B. S. Edwards, W. D. Edwards, H. V. Schaff. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 581.
[44] D. Zolkowska, R. B. Rothman, M. H. Baumann. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 604.
[45] S.Saul. Fen-Phen Case Lawyers Say They'll Reject Wyeth Offer. In NY-times: 2005.
[46] Such-Details = "Rotman AND phentermine" http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed
[47] R. J. Wurtman, J. J. Wurtman, M. M. Regan, J. M. McDermott, R. H. Tsay, J. J. Breu. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *77*, 128.
[48] R. Wurtman, J. Wurtman. Method of utilizing d,l-fenfluramine for modifying feeding behavior US4452815, 1984.
[49] J. A. Hirsch, S. Goldberg, R. J. Wurtman. *J Pharm Pharmacol.* **1982** *34*, 18.
[50] D. O'Rourke, J.J.Wurtman, R. J. Wurtman, R.Chebli R, R. Gleason. *J. Clin. Psychiatry.* **1989**, *50*, 343.
[51] A.A. Brzezinski, J. J. Wurtman, R. J. Wurtman, R. Gleason, J. Greenfield, T. Nader. *Obstet. Gynecol.* **1990**, *76*, 296.
[52] B. Spring, J. Wurtman, R. Gleason, R. Wurtman, K. Kessler. *Health Psychol.* **1991**, *10*, 216.
[53] http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/prescription/interviews/lutwak.html
[54] F. Golden, W. Dowell, J. Van Tassel, D. Thompson. Who's To Blame for Redux and Fenfluramine? http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,987067,00.html
[55] http://www.drugs.com/imprints.php?action=search&drugname=Redux
[56] PDSP. online Ki-Database NIMH. http://pdsp.med.unc.edu/
[57] K. Koch. http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=31057
[58] Swissmedic.http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01244/index.html?lang=de

[59] E. M. Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf
[60] L.-A. Hotze. Newsletter 07/2009: Chinesische Schlankheitspille enthält Sibutramin®. http://www.schilddruesenpraxis.de/nl_200907.shtml
[61] L. Beregi, P. Hugon, J. C. L. Douarec. Nouveaux dérivés du phényl-amino propane et leur procédé de préparation. FR1517587, 1968.
[62] L. Beregi, P. Hugon, J. C. L. Douarec. FR6564, 1969.
[63] D. Ravel, N. Laudignon. *J. Diab. Compl.* **1996**, *10*, 246.
[64] R. J. Rafel, M. R. Casanas, F. N. Anguera, S. N. Batalla, C. A. Castro, C. R. Pujadas. *Rev. Esp. Cardiol.* **2003**, *56*, 215.
[65] K. Boutet, I. Frachon, Y. Jobic, C. Gut-Gobert, C. Leroyer, D. Carlhant-Kowalski, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert. *Eur. Respir. J.* **2009**, *33*, 684.
[66] n. a. listed). *Prescrire Int.* **2010**, *19*, 17.
[67] J. F. Giudicelli, C. Richer, N. Guessous. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1976**, *10*, 325.
[68] N. V. Cozzi, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, D. E. Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *59*, 709.
[69] C. Kaiser, C. A. Leonard, G. C. Heil, B. M. Lester, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 820.
[70] A. Astrup, F.L. Greenway, W. Ling, L. Pedicone, J. Lachowicz, C.D. Strader, R. Kwan. *Obesity* **2007**, *15*, 1717.
[71] M.A. Mayer, C. Höcht, A.M. Puyó, C. A. Taira. *Curr. Clin. Pharmacol.* **2009**, *4*, 54.
[72] Statistik der EU-Kommission, 2010. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health/database#
[73] http://invest.arenapharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=521977 (abgerufen im Nov. 2010).
[74] Abbott Laboratories, Press Releases 2010.
[75] http://www.reuters.com/article/2012/06/27/us-arena-obesity-idUSBRE85Q1AA20120627, abgerufen am 2. Juli 2012.
[76] J. Callebert, J. M. Esteve, P. Hervé, K. Peoc'h, C. Tournois, L. Drouet, J. M. Launay, L. Maroteaux. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 724.

7. Disubstituierte Phenylalkylamine

Die disubstituierten Phenylalkylamine können durch insgesamt sechs verschiedene Positions-Isomere klassifiziert werden. Die folgende Übersicht (Abb. 1) zeigt deren Grundstrukturen ausgehend von 2-Phenethylamin. Die ungefähre Anzahl der in den Kapiteln besprochenen Verbindungen ist in Klammern angegeben und reflektiert auch deren Relevanz in der Forschung.

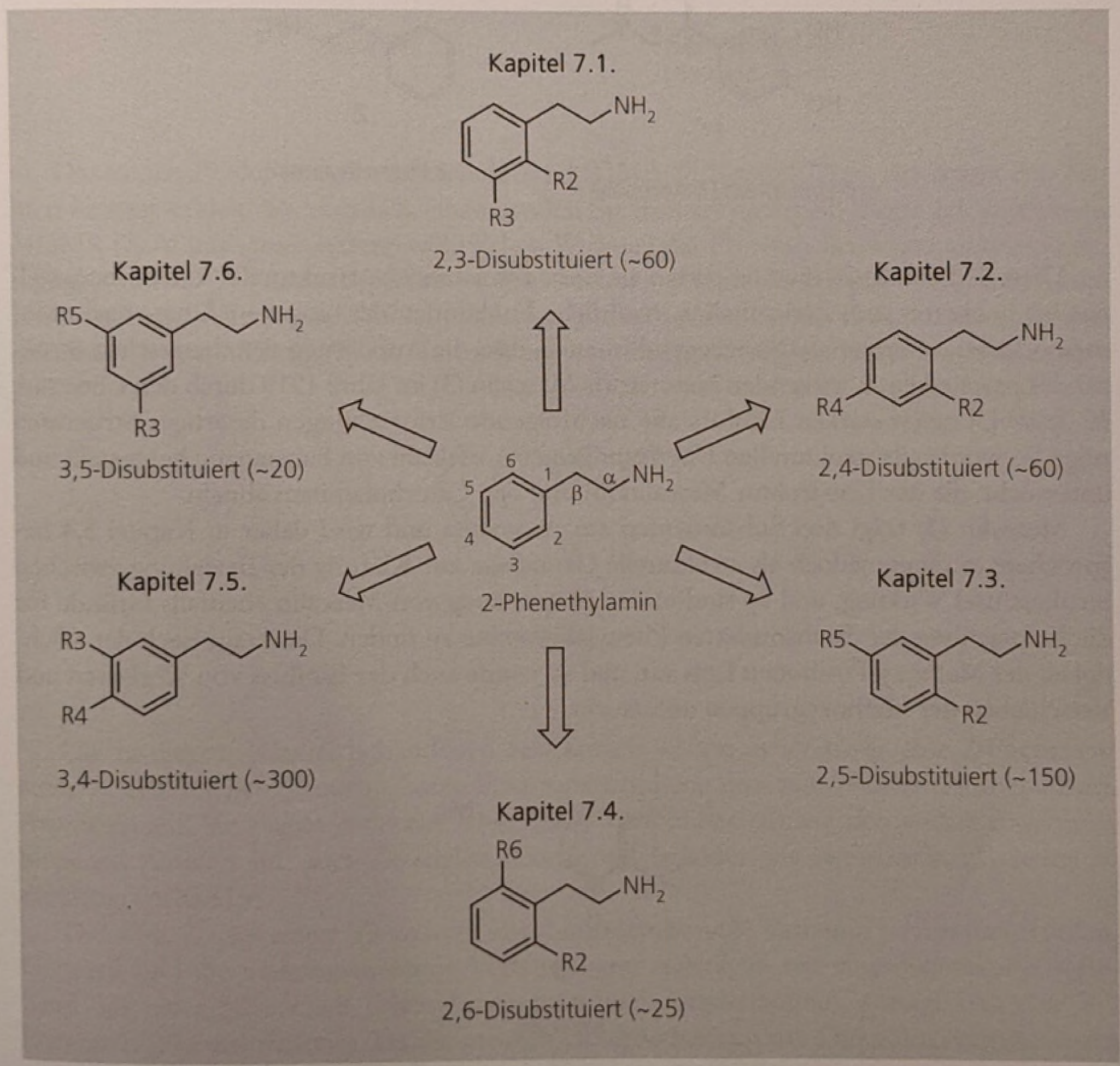
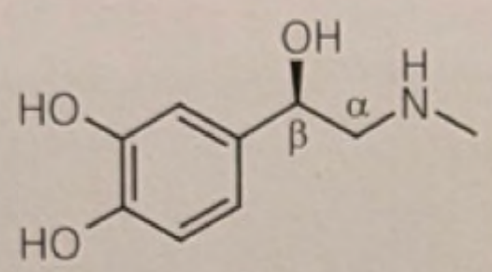


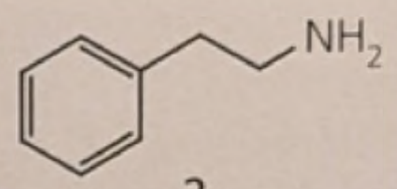
Abb. 1. Die sechs Klassen der disubstituierten Phenylalkylamine

Die Geschichte der disubstituierten Phenylalkylamine hat ihren Ursprung im 19. Jahrhundert. Es war wohl die frühe Entdeckung des Adrenalins (Epinephrin; **1**) im Jahre 1856 durch den französischen Physiologen *Alfred Vulpian* [1], die den wegweisenden Anfang in der Erforschung derartiger Substanzen machte, wie die spätere Geschichte noch zeigen sollte. Bis ins Jahr 1910 erfolgten einige Arbeiten auf physiologischer wie später auch auf chemischer Seite, und schließlich publizierten die beiden Forscher *G. Barger* und *H. H. Dale* im selben Jahr das bis dahin erarbeitete Wissen [2]. Sie stellten fest, dass die optimale sympathomimetische Wirkung durch Substanzen erzielt wird, die einen Phenylring und eine Aminofunktion – verlinkt durch eine Ethylgruppe – tragen. Dies wird mit dem Strukturelement 2-Phenethylamin (**2**) wiedergegeben. Sie stellten weiter fest, dass durch eine 3,4-Dihydroxyfunktion der Sympathikus zusätzlich stimuliert wird und dieser Effekt durch eine β-Hydroxygruppe noch ausgeprägter ist [2].



1

R-Epinephrin (*R*-Adrenalin)

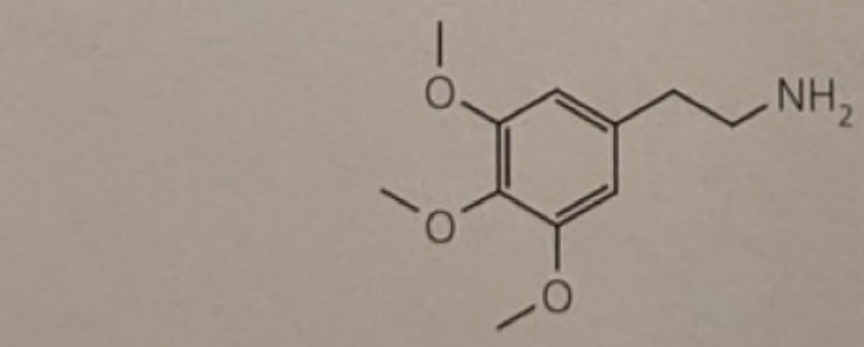


2

2-Phenethylamin

Diese Erkenntnisse dienten fortan als Basis für zahlreiche strukturelle Variationen, welche bis heute mit dem Ziel anhalten, natürliche Funktionen der biogenen Amine nachzuahmen oder zu unterbinden. Naheliegend ist auch, dass die Aufklärung der chemischen Struktur des psychedelisch wirkenden Naturstoffs Mescalin (**3**) im Jahre 1919 durch den Chemiker *E. Späth* [3] einen starken Einfluss auf nachfolgende Erforschungen derartiger Strukturen trägt. So wurde aus strukturellen Überlegungen eine Vielzahl von Substanzen hergestellt und untersucht, die der Leitstruktur Mescalin (**3**) und den Catecholaminen ähneln.

Mescalin (**3**) trägt drei Substituenten am Aromaten und wird daher in Kapitel 8.4 besprochen; es diente jedoch als strukturelle Grundlage zur Klärung der Beziehung zwischen Struktur und Wirkung, und so sind in der Abwandlung von Mescalin ebenfalls Gründe für die Erforschung der disubstituierten Phenylalkylamine zu finden. Die Frage nach der Wichtigkeit der Methoxy-Positionen kam auf, und so wurde auch der Einfluss von Weglassen und Verschieben der Methoxygruppen untersucht.

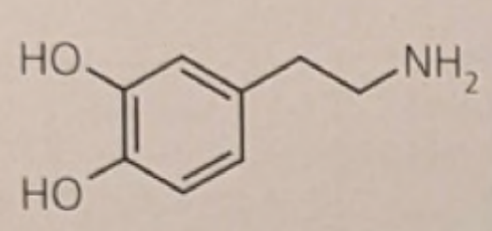


3

Mescalin

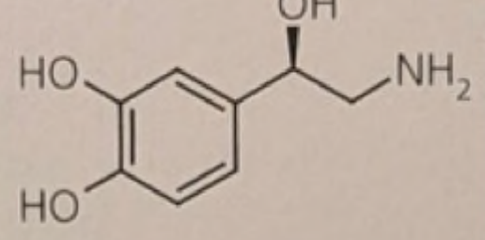
Die Struktur des 1952 entdeckten Dopamins (**4**) [4] zeigt ebenfalls, welche Bedeutung den disubstituierten Phenylalkylaminen zukommt. So motivierte auch Dopamin (**4**) viele Forscher, im Bereich dieses Strukturelements zu forschen.

Die Catecholamine Dopamin (**4**), Norepinephrin (**5**) und Epinephrin (**1**) tragen wichtige Funktionen im Dasein von höheren Lebewesen (siehe Kapitel 7.5.1, 7.5.2 und 7.5.3). Sie beeinflussen nicht nur physiologische Parameter, auch psychologische Faktoren werden durch sie geregelt. Durch Fehlfunktionen bzw. ein Ungleichgewicht entstehen diverse neurologisch bedingte Krankheiten wie Parkinson, Schizophrenie, Depression und abnormaler Blutdruck, aber auch Suchtverhalten, Schlaf-Wach-Rhythmus, Nahrungsaufnahme und Aufmerksamkeit werden durch die Catecholamine reguliert. Durch mimetisierende Verbindungen können viele Parameter im vegetativen sowie zentralen Nervensystem beeinflusst werden.



4

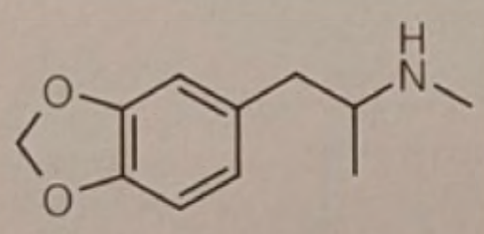
Dopamin



5

R-Norepinephrin
(*R*-Noradrenalin)

Das in den 1970er Jahren wiederentdeckte MDMA (**7**, Kapitel 7.5.6), das später den Namen Ecstasy erhielt, hat ebenfalls einen großen Stellenwert innerhalb dieser Strukturklasse. MDMA (**7**) ist mit seiner außergewöhnlichen Wirkung der Prototyp der sogenannten Entaktogene. MDMA (**7**) führte schließlich zu einer Vielzahl an Untersuchungen und kontroversen Diskussionen (siehe Kapitel 7.5.6). Klinische Studien prüfen derzeit beispielsweise die Anwendbarkeit von MDMA (**7**) zur Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen.



6

MDMA
(Ecstasy)

Die in diesem Kapitel behandelten Substanzen weisen größtenteils eine 2-Phenethylamin- oder 1-Phenyl-2-isopropylamin-Struktur (Amphetamine) mit Alkoxysubstituenten am Aromaten auf. Sie zeigen nicht nur strukturelle Verwandtschaft mit den vorher erwähnten biogenen Aminen auf; auch der elektronenreiche Charakter des aromatischen Systems ist durchaus vorhanden.

Die Abb. 2 zeigt einige Tendenzen, die durch strukturelle Variation beobachtet wurden. Generell sind die wirkungsstärksten Verbindungen diejenigen mit einer Seitenkette bestehend aus einer 3C-Einheit (Phenylisopropylamine; Amphetamine), gefolgt von den 2C-Derivaten (Phenethylamine). Da die meisten Untersuchungen mit Dimethoxyverbindungen getätigt wurden, sind in der Grafik diese als Vertreter abgebildet.

Manchmal ist ein Quervergleich zwischen den sechs Subklassen schwierig, da nicht von allen Strukturtypen identische biologische Untersuchungen getätigt wurden.

Literatur

[1] A. Vulpian. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris* **1856**, *43*, 663.
[2] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[3] E. Späth. *Monatsh. Chem.* **1919**, *40*, 129.
[4] F. M. Benes. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 46.

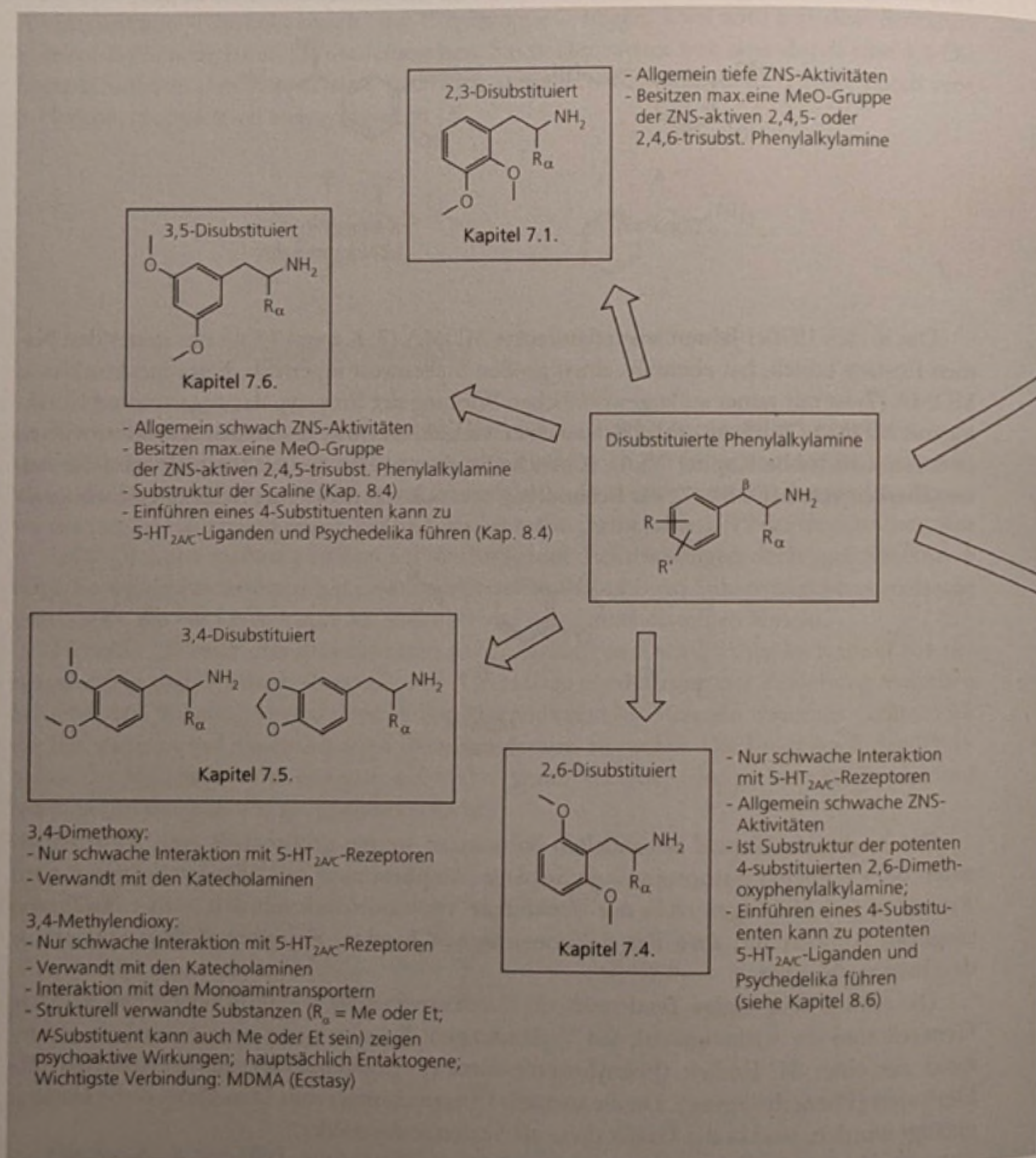
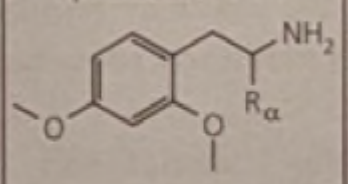


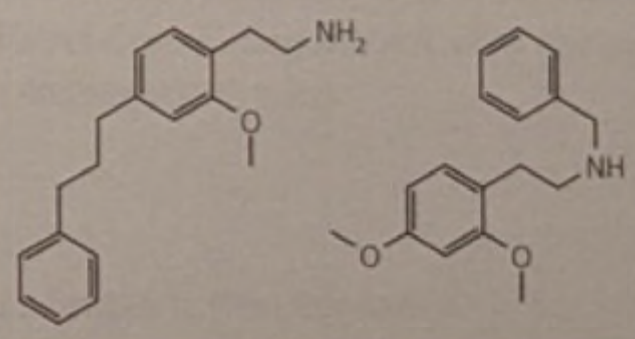
Abb. 2. Qualitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der disubstituierten Phenylalkylamine

2,4-Disubstituiert

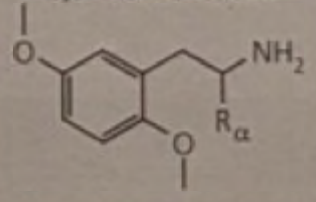


Kapitel 7.2.

- Allgemein tiefe Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren
- Ein grosser, lipophiler 4-Substituent (z.B. 3-Phenylpropyl -> Antagonist) oder ein *N*-Benzylsubstituent (-> Agonist) führt zu hohen Affinitäten an den 5-$HT_{2A/C}$ Bindungsstellen, *N*-Alkylierung reduziert die Affinitäten jedoch deutlich
- β-OH oder β-Oxo senkt die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren

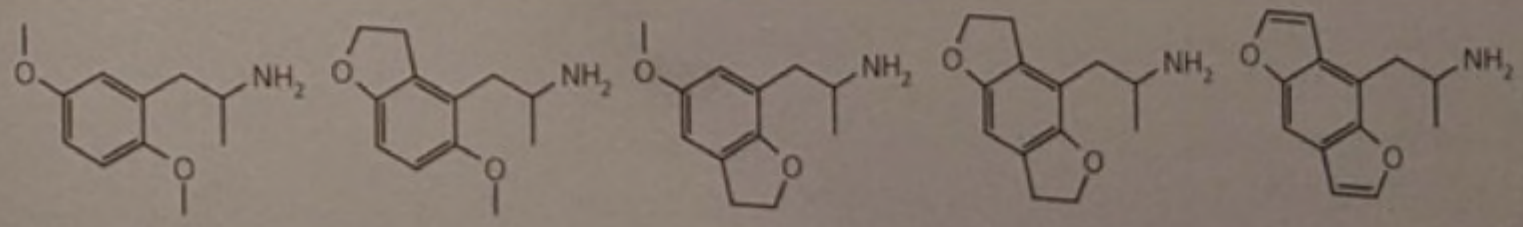


2,5-Disubstituiert



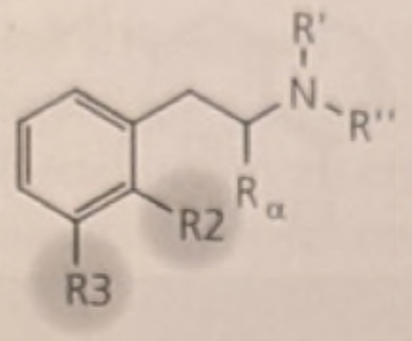
Kapitel 7.3.

- Mäßige Interaktion mit den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren
- Substruktur der potenten 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen
- Ein großer, lipophiler 5-Substituent (z.B. 3-Phenylpropyl -> Antagonist) oder *N*-Benzylsubstituent (-> Agonist) führt zu hohen Affinitäten an den 5-$HT_{2A/C}$-Bindungsstellen, *N*-Alkylierung senkt die Affinitäten jedoch deutlich
- α-Alkylierung: Me > H bezüglich *in-vivo*-Effekte
- β-OH: Adrenerge Aktivitäten
- Konformationelle Einschränkung einer oder beider MeO-Gruppen kann zu erhöhten Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren führen (mimt die aktive Bindungskonformation)
- Einführen eines 4-Substituenten kann potente 5-$HT_{2A/C}$-Liganden und Psychedelika hervorbringen (Kapitel 8.5)



5-$HT_{2A/C}$-Affinitäten

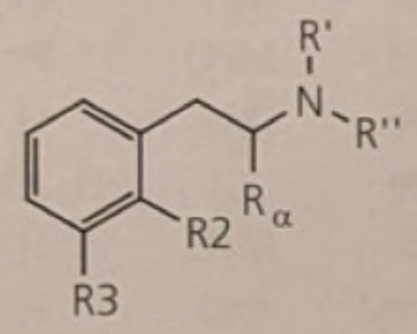
7.1 2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine



Obwohl einige Phenylalkylaminstrukturen mit einer 2,3-Disubstitution eingängig untersucht wurden, findet man wenige Verbindungen, die bedeutsame Aktivitäten offenbaren. Sie wurden vielmehr im Umfang von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen mit einbezogen und sind wohl vor allem deshalb in einigen wissenschaftlichen Arbeiten erwähnt.

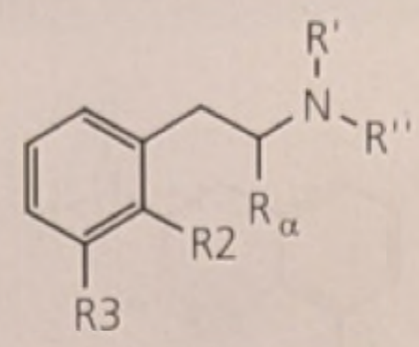
Die Tabelle 1 gibt zunächst eine Übersicht, welche Strukturen in welchem Zusammenhang untersucht wurden. Es sei darauf hingewiesen, dass nur auszugsweise und als relevant eingestufte Literaturstellen angegeben wurden.

Tabelle 1. Ausgewählte 2,3-disubstituierte Phenylalkylamine



Nr.	Synonyme	R_α	R2	R3	R'	R''	Untersuchungen
1	2,3-DMPEA	H	MeO	MeO	H	H	A [1]; B [2]; C [3, 4]; D [3]; E [5]; F [6]
2		H	MeO	MeO	iPr	H	G [7]
3	2,3-DMA	Me	MeO	MeO	H	H	H [8]; I [9-11]; J [12]; K [13]; L [14] (training drug td= 5-MeO-DMT), [15] (td= DOM), [16] (td= (+)-Amphetamin); M [17, 18]; B [2]; N [19]; O [20]
4		Et	MeO	MeO	H	H	B [2]
5	2,3-MDPEA	H	2,3-MD		H	H	B [2]
6	2,3-MDA	Me	2,3-MD		H	H	L [21]; M [18]; I [22] (Review); B [2, 23, 24]
7	2,3-MDMA	Me	2,3-MD		Me	H	B [24, 25]
8	2,3-MDEA	Me	2,3-MD		Et	H	B [24, 25]
9	2,3-MDDMA	Me	2,3-MD		Me	Me	B [24, 25]
10	2,3-BDB	Et	2,3-MD		H	H	B [2, 25]

Tabelle 1. Ausgewählte 2,3-disubstituierte Phenylalkylamine (Fortsetzung)



Nr.	Synonyme	R_α	R2	R3	R'	R''	Untersuchungen
11	2,3-MBDB	Et	2,3-MD		Me	H	B [2, 25]
12	2,3-EBDB	Et	2,3-MD		Et	H	B [2, 25]
13		Et	2,3-MD		Me	Me	B [25]
14		Me	MeO	OH	H	H	P [26]
15		Me	MeO	Me	H	H	H, G, C [27]; E [28]
16		H	EtO	MeO	H	H	Q [29]
17		H	PrO	EtO	H	H	E [30]
18		H	PrO	MeO	H	H	E [30]
19		H	BuO	MeO	H	H	E [30]
20	2,3-DHPEA	H	OH	OH	H	H	J [31]
21a, b		H	OH	OH	H, iPr	H	R [32] (β-OH)
22		Me	OH	OH	H	H	J, S, T [33]
23		H	OH	Me	H	H	E [28]
24		H	OH	Me	iPr	H	G [7]
25		H	OH	MeO	iPr	H	G [7]
26	2,3-DMeA	Me	Me	Me	H	H	B [34]
27		H, Me	Me	Cl	H, Alkyl	H, Alkyl	U [35] (auch β-subst.)
28		H	iPr	MeO	H	H	E [30]
29		H	iPentyl	EtO	H	H	E [30]
30		H	OH	OH	iPr	H	R [32]
31	2,3-DCPEA	H	Cl	Cl	H	H	V [36]

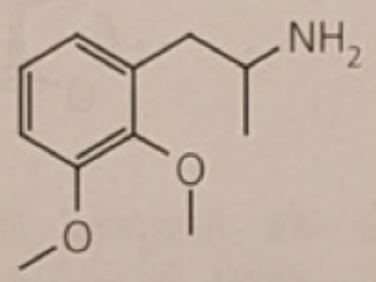
A: Untersucht auf die Monoamin-Interaktion; B: Chem. Analyse; C: Bestimmung der Deaminierungsrate durch MAO; D: *rage response* (Wutreaktion) in Katzen; E: Synthese; F: Katatonischer Zustand; G: Hypo-/ Hypertensive Wirkung; H: Wirkung auf Maus: LD_{50}, Schlafzeit, Verhaltenstest; I: Getestet auf PNMT-Inhibition; J: Interaktion NE-Uptake/Release; K: 5-HT Rezeptor-Affinitäten; L: Verhaltenstest/ Diskriminationsstudien; M: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen; N: Effekte auf 5-HT Uptake/Release von Blutkörperchen; O: Thermoregulierung und Verhalten von Ratten; P: Identifiziert als Metabolit von Methoxyphenamin und 2-Methoxyamphetamin (*in vitro*); Q: Einfluss auf die pulmonale Zirkulation; R: Adrenerg. Aktivität untersucht; S: Fähigkeit zur Decarboxylasehemmung untersucht; T: Interaktion mit serotonergem System; U: Als Herbizid getestet; V: Wachstumsregulierung in Pflanzen untersucht.

7.1.1. Auswahl einiger 2,3-disubstituierter Phenylalkylamine

Einer der wohl bekanntesten Vertreter dieser Substanzklasse ist 2,3-Dimethoxyamphetamin (2,3-DMA; **3**). Es wurde in einer Vielzahl von SAR-Studien mit einbezogen, und von besonderem Interesse sind die Aktivitäten verglichen mit den übrigen isomeren Dimethoxyamphetaminen (möglich sind insgesamt sechs Positionsisomere: 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- sowie 3,5-Dimethoxysubstitution).

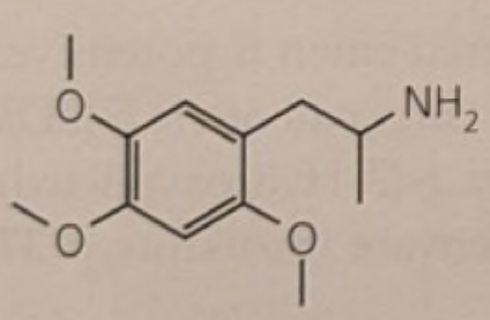
Am bedeutendsten ist das strukturanaloge 2,5-Dimethoxyamphetamin (2,5-DMA; **34**, siehe Kapitel 7.3.1). Von ihm ist eine schwache psychoaktive Wirkung bekannt [37]. Bisher stehen (zumindest in der Literatur) nur von 2,4-, 2,5- und 3,4-Dimethoxyamphetamin Angaben zur Wirkung im Menschen zur Verfügung [37]. Gründe hierfür dürften sein, dass die im Menschen wirkungsstärksten Phenylalkylamine eine 2,4,5-*Tris*ubstitution aufweisen. Um Einblick in ihre Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erlangen, wurde unter anderem jeweils ein Substituent von 2,4,5-trisubstituierten Amphetaminen entfernt, um dessen Relevanz abzuklären. Betrachtet man nun, welche Kombinationen sich beim Weglassen jeweils eines Substituenten ergeben, so erkennt man genau die drei Substitutionsmuster wieder, die in den Dimethoxyamphetaminen vorhanden sind, welche im Menschen getestet wurden.

Aufgrund der vorhandenen Resultate aus Tierversuchen vermutet *Shulgin* eine Wirkungslosigkeit von 2,3-DMA (**3**) [37]. *Glennon* et al. zeigte denn auch mit Drug-Discrimination-Studien in Versuchstieren, dass 2,3-DMA (**3**) weitgehend inaktiv ist. So vermochte es weder für das Halluzinogen 5-MeO-DMT [14] sowie DOM [15], noch für das Stimulans (+)-Amphetamin [16] komplett zu substituieren. Die sehr tiefen Rezeptoraffinitäten am Serotonin-5-HT_{2A}- (K_i= 4280nM, [^{3}H]Ketanserin vorbeladen) sowie 5-HT_{2C}- (K_i> 10000nM, [^{3}H]Mesulergin vorbeladen) Rezeptorsubtyp [38] untermauern die Annahme zur Wirkungslosigkeit im Menschen.



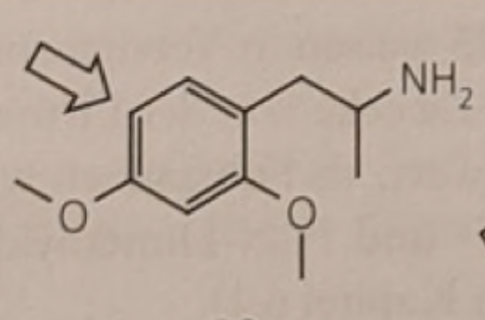
3

2,3-DMA



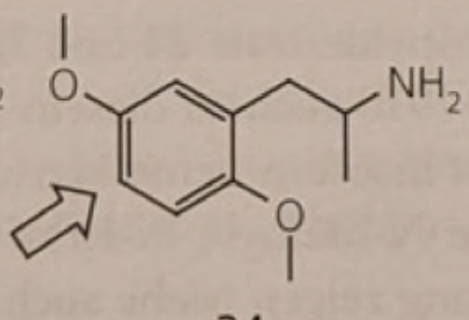
32

2,4,5-TMA
(TMA-2)



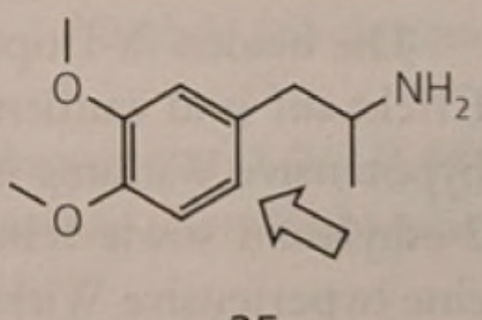
33

2,4-DMA



34

2,5-DMA



35

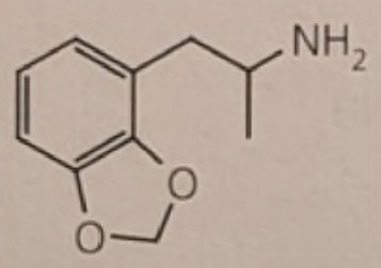
3,4-DMA

Ein weiteres, zumindest strukturell nicht unrelevantes Derivat ist 2,3-Methylendioxyamphetamin (2,3-MDA, auch ORTHO-MDA genannt, **6**). Es stellt das einzig mögliche Stellungs-Isomer des bekannten 3,4-Methylendioxyamphetamins (3,4-MDA oder auch MDA genannt, **36**) dar. MDA (**36**) erlangte seine Popularität durch seine entaktogenen und stimulierenden Eigenschaften (siehe Kapitel 7.5.7.1). So wird seit den 1960er Jahren MDA (**36**) als „Love drug" und Freizeitdroge an Partys oder in der Natur konsumiert (manche Ecstasy-Strassenproben enthalten auch MDA; der Term „Ecstasy" gilt jedoch strenggenommen nur für die Substanz MDMA, ist aber durch die unpräzise Trennung in den Medien das gängige Schlagwort für Pillen mit einem berauschenden Wirkstoff). Die chemisch einfache Zugänglichkeit dürfte zudem zur Verbreitung von **36** beigetragen haben.

Aufgrund dieser Sachverhalte gab die verwandte Struktur des Stellungs-Isomers 2,3-MDA (**6**) Grund zur Annahme, gleichartige Wirkung zu besitzen. So zog es vermehrt Interesse auf sich und wurde im Rahmen diverser Analysen [2, 23, 24] zur chemischen Identifikation als Referenzsubstanz hergestellt, so dass beim Auftreten dieser Substanz auf dem Drogenmarkt die Charakterisierung sichergestellt ist. Allerdings stehen einer derartigen Verbreitung zwei Tatsachen entgegen. Erstens weist 2,3-MDA (**6**) gegenüber der Muttersubstanz **36** ein sehr unterschiedliches Wirkspektrum auf [37], und zweitens macht die für die Produktion benötigte Ausgangssubstanz durch ihren hohen Anschaffungspreis die Herstellung nicht lukrativ.

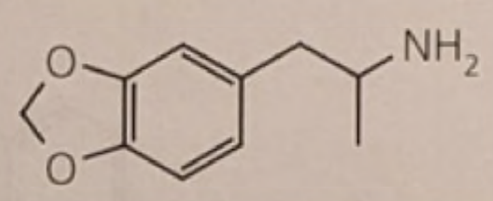
Im Vergleich zu 3,4-MDA (**36**) scheint 2,3-MDA (**6**) eher nur stimulierende Eigenschaften zu besitzen [37]. Eine Versuchsperson berichtete bei einer Dosierung von 50mg über erhöhte Wachheit und Aufmerksamkeit, die nicht von 3,4-MDA-typischen Wirkungen begleitet waren.

Dieselben Schlüsse dürften sich auch für die 2,3-Methylendioxyverbindungen **5** und **7-13** ziehen lassen (siehe Tabelle 1). Auch sie weisen wahrscheinlich keine oder nur eine sehr schwach ausgeprägte Wirkung auf. Allenfalls kann eine schwache zentralstimulierende Wirkung vermutet werden.



6

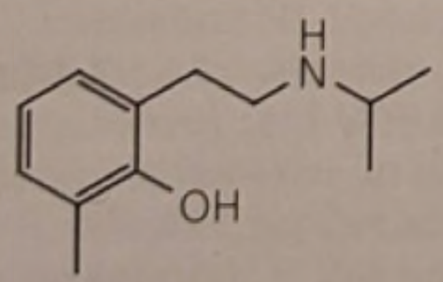
2,3-MDA
(ORTHO-MDA)



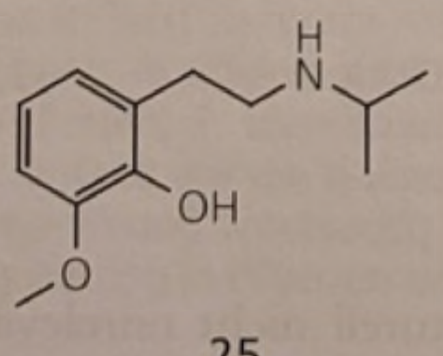
36

3,4-MDA
(=MDA)

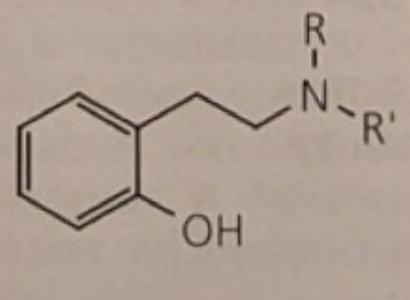
Die beiden *N*-Isopropylderivate **24** und **25** weisen in Versuchstieren einen hypotensiven Effekt auf und wurden 1970 auch zu diesem Zwecke von der Firma *Geigy* patentiert [7]. Die hypotensive Wirkung ist insofern bemerkenswert, als Substanzen wie 1-(2-Hydroxyphenyl)-2-ethylamin sowie seine *N*-Methyl-, *N*-Ethyl- und *N*,*N*-Dimethylderivate (Strukturtyp **37**) eine hypertensive Wirkung zeigen (siehe auch Kapitel 6.1).



24

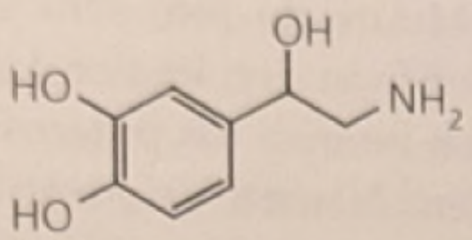


25



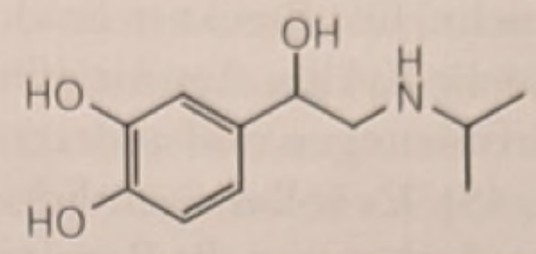
37

Die beiden Verbindungen **24** und **25** tragen zwar am Aromaten im Vergleich zu **37** einen zusätzlichen Substituenten, aber vermutlich ist dieser nicht primär für die Art der Wirkung auf den Blutdruck entscheidend. Denn es ist bekannt, dass durch das Anbringen einer *N*-Isopropylgruppe in Norepinephrin (**38**) eine inverse Wirkung auf den Blutdruck resultiert: Während Norepinephrin (**38**) den Blutdruck erhöht, wirkt Isoproterenol (Isoprenalin; **39**) hypotensiv. Daher tritt die Frage auf, ob allenfalls bei den Substanzen **24** und **25** die hypotensive Wirkung der *N*-Isopropylgruppe zuzuschreiben ist.



38

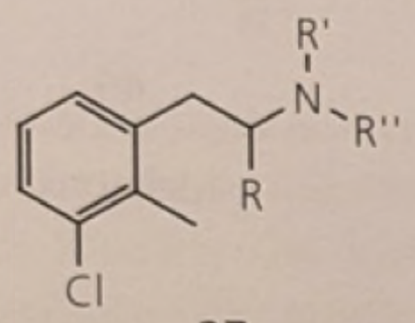
Norepinephrin



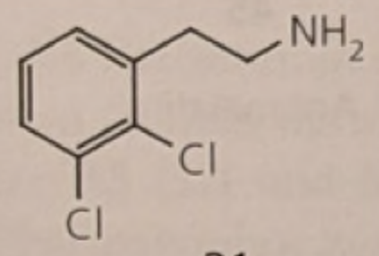
39

Isoproterenol

Substanzen des Typs **27** wurden als Herbizide patentiert (Reste siehe Tabelle 1) [35]. Die Substanz 2,3-Dichlorphenethylamin (2,3-DCPEA, **31**) zeichnete sich durch Regulierung des Wachstums von Pflanzen aus [36].



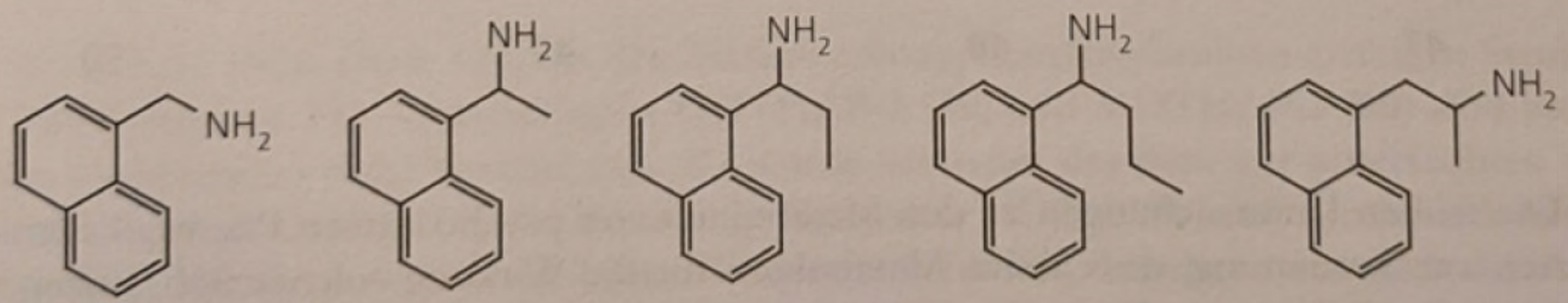
27



31

Die 1-Naphthylalkylamine **40**-**44** können als 2,3-disubstituierte Phenylalkylamine betrachtet werden und wurden von *Blicke* et al. 1939 auf ihre Pressoraktivität hin untersucht [39]. Es wurde festgestellt, dass diese Substanzen bei intravenöser Verabreichung an Hunde allgemein nur einen leichten Einfluss auf den Blutdruck aufweisen. Weiter wurde diesbezüglich eine Toleranzentwicklung festgestellt, und dass ein gewisser Antagonismus zu Ephedrin besteht. Ephedrin hatte bei einer vorangegangenen Verabreichung der 1-Naphthylalkylamine **40**-**44** keinen oder nur einen geringfügigen Effekt auf den Blutdruck.

Van der Schoot et al. zeigte 1962 von der Verbindung 1-Naphthylaminopropan (1-NAP, **44**), dass sie in Mäusen (i.p.) die motorische Aktivität nicht zu erhöhen vermag (Vergleichssubstanz: Amphetamin) [40].

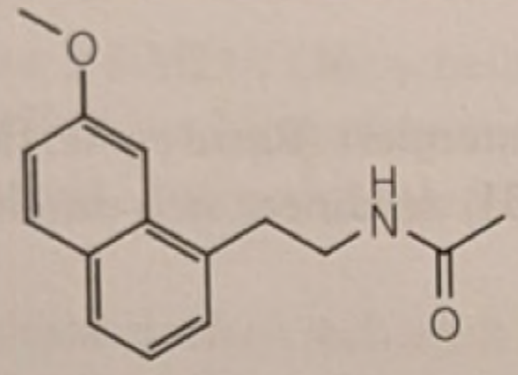


40 41 42 43 44

1-NAP

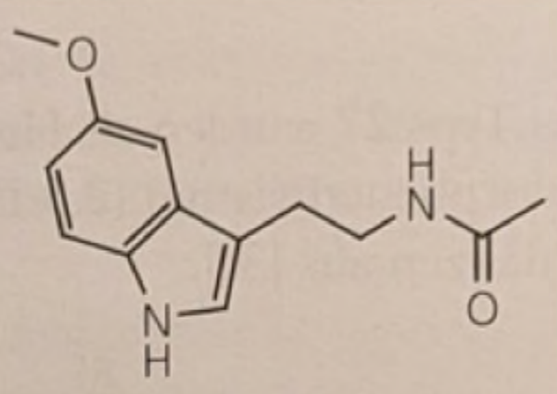
Die Struktur **45** trägt den Namen Agomelatin (oder auch S20098) und ist ebenfalls ein 1-Naphthylderivat. Es ist ein Agonist an den Melatonin-MT_1- und MT_2-Rezeptoren sowie ein Antagonist am Serotonin-$5HT_{2C}$-Rezeptor [43]. Die Interaktion mit den Melatoninre-

zeptoren erstaunt nicht: Die Struktur ist der von Melatonin (**46**) sehr ähnlich. Melatonin reguliert den Tag-Nacht-Zyklus. Agomelatin (**45**) wurde in den letzten Jahren einerseits zur Behebung von Schlafstörungen und andererseits auch intensiv als potenzielles Antidepressivum untersucht [44, 45]. Es sollte eigentlich unter dem Namen Valdoxan® oder Thymanax® vermarktet werden, jedoch waren die Resultate der Humanstudien widersprüchlich, und eine Wirkeffizienz konnte zunächst nicht bestätigt werden [46]. Nach weiteren Studien ist seit 2009 Agomelatin (**45**) in der EU zugelassen.



45

Agomelatin

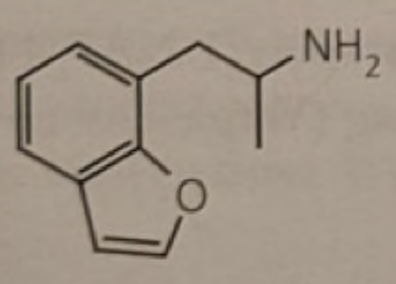


46

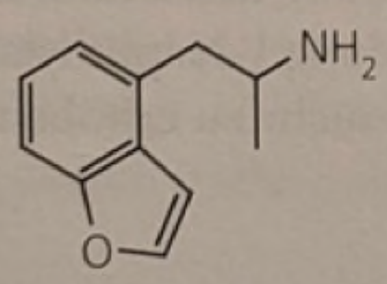
Melatonin

Die Benzofuranylalkylamine **47**-**49** wurden von der Firma *Eli Lilly* im Jahre 2000 in einer Vielzahl von Substanzen als 5-HT_{2C}-Agonisten im Zusammenhang mit anorektischer Wirkung patentiert [47].

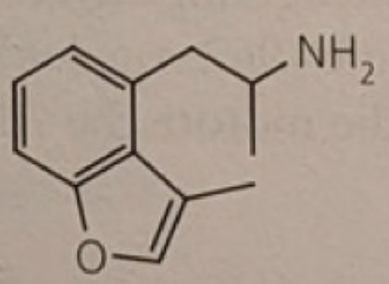
Verbindung **50** trägt eine Indolstruktur, worin die Alkylamin-Seitenkette nicht wie in Tryptaminderivaten an der 3-Position, sondern in der 4-Position angebracht ist. Einerseits wurde die Verbindung 1963 in einem Patent von *Hofmann* und *Troxler* der Firma *Sandoz* zur möglichen Verwendung als Asthma-Behandlungsmittel erwähnt [48], andererseits wurde sie in einer SAR-Studie über Hydroxyindolalkylamine mit einbezogen [49].



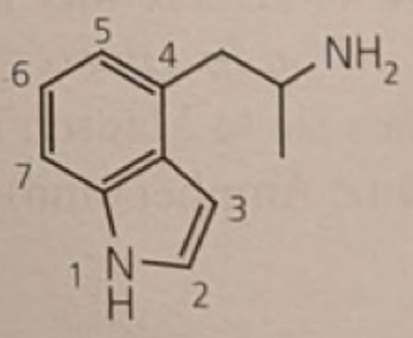
47



48



49

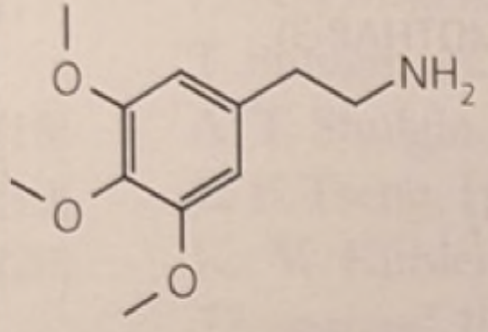


50

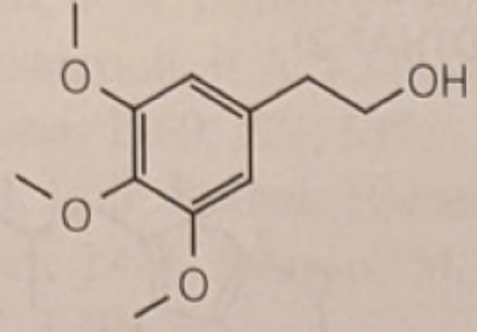
Die frühen Untersuchungen zu den Metaboliten von psychoaktiven Phenylalkylaminen führten zur Vermutung, dass aktive Metaboliten für die Wirkung solcher Substanzen verantwortlich sein könnten. Kaninchen schieden nach der Verabreichung von Mescalin (**51**) in signifikanten Mengen den Metaboliten **52** aus (Menschen jedoch nur in Spuren) [50]. Wenn **52** dann Kaninchen injiziert wurde, so entfaltete sich – von außen betrachtet – ein mescalinähnlicher Effekt (zusammengefasst in [51]).

Nun entstand die Idee, dass möglicherweise diese Metaboliten bei anderen Phenylalkylaminen ebenfalls einen Effekt haben und sogar die aktiven Metaboliten darstellen. Daher wurden unter anderen die Verbindungen **53** und **54** hergestellt und untersucht [51]. Doch bei der Verabreichung an Mäusen stellte sich heraus, dass diese Verbindungen nur eine Ata-

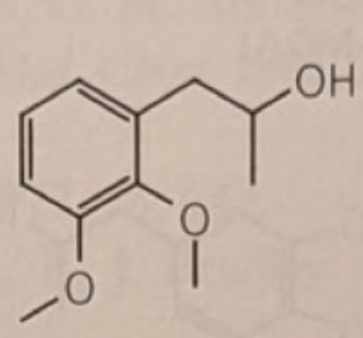
xie und dämpfende Wirkung entfalteten; Hyperaktivität wurde nicht beobachtet (Anm.: das entsprechende Phenylalkylamin 2,3-DMA (**3**) zeigt selber auch nahezu keine Wirkung, daher ist diese Untersuchung nicht sehr aussagekräftig). Durch die späteren *In-vitro*-Experimente konnte gezeigt werden, dass Phenylalkylamine effektiv selber als Wirkstoffe fungieren (siehe dazu auch Kapitel 8.5.1).



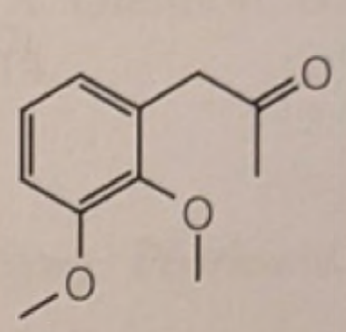
51



52



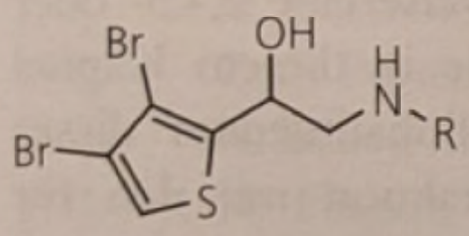
53



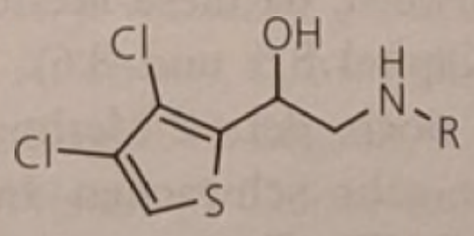
54

Auch Substanzen mit Heteroaromaten anstelle des Benzenringes wurden untersucht. In diesen sollte das dem Benzen oft bioisostere Thiophen zu einer optimierten Wirkung führen (siehe auch Exkurs Bioisosterie). Die Verbindungen **55** [52] und **56** [53] wurden in einer Reihe von anders substituierten Heterocyclen als Pharmakophor zur β-adrenergen Blockierung untersucht. Verbindungen des Typs **56** zeigten eine mäßige bis starke, nichtspezifische spasmolytische Aktivität im Ileum des Meerschweinchens (*ex vivo*) [53].

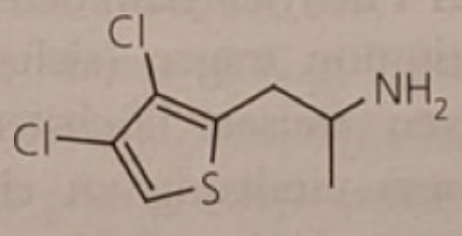
Substanz **57** diente zur Untersuchung von neurotoxischen Effekten auf die serotonergen Nervenzellen [54], geleitet von der Tatsache, dass 4-Chloramphetamin (PCA; **58**, siehe Kapitel 6.3) als klassisches Neurotoxin für serotonerge Nervenzellen gilt.



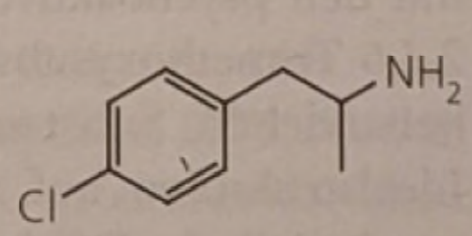
55



56



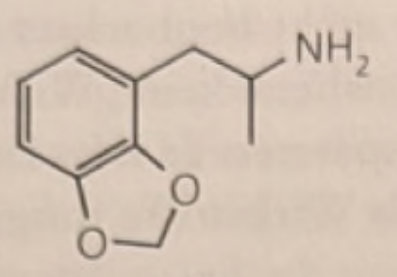
57



58

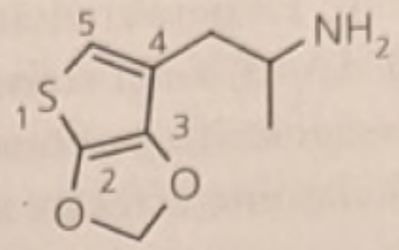
PCA

Als weitere Bioisostere sind die den Methylendioxyphenylalkylaminen analogen Strukturen **59**-**61** denkbar. Die Verbindungen MDTHAP-2 (**59**) und MDTHAP-3 (**60**) sind bisher in der Fachliteratur nicht beschrieben. Es wurde versucht, das dem gut untersuchten und bekannten, psychoaktiven MDA (**36**) analoge Bioisoster MDTHAP-1 (**61**) synthetisch herzustellen [55]. Allerdings scheint die hohe Elektronendichte im Thiophen, vermittelt durch die beiden Sauerstoffatome, das Molekül derart instabil zu machen, dass die Synthese bisher misslang. Die *N*-Methylanaloga der Strukturen **59** und **60** würden konsequenterweise die Namen 2,3-MD-4-THMAP (MDTHMAP-2) respektive 3,4-MD-2-THMAP (MDTHMAP-3) tragen.



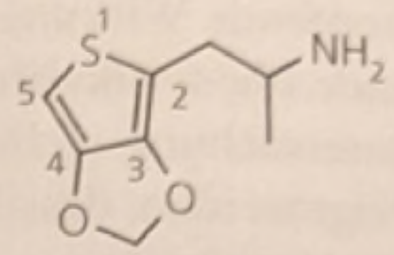
6

2,3-MDA
(ORTHO-MDA)



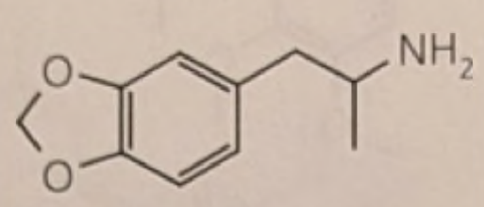
59

2,3-MD-4-THAP
(MDTHAP-2)



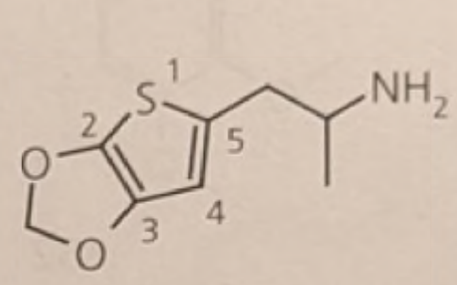
60

3,4-MD-2-THAP
(MDTHAP-3)



36

3,4-MDA
(MDA)



61

2,3-MD-5-THAP
(MDTHAP-1)

Zusammenfassung

Die bis anhin vorhandenen Daten zur biologischen Aktivität der 2,3-disubstituierten Phenylalkylamine zeigen, dass diese Substanzklasse ein geringes Potenzial hinsichtlich einer psychoaktiven Wirkung aufweist. Ein Grund dafür liegt wohl darin, dass diese Grundstruktur im Falle einer 2,3-Dimethoxysubstitution zu wenig strukturelle Übereinstimmung mit den psychoaktiven Phenylalkylaminen aufweist, da diese idealerweise eine 2,4,5- oder 2,4,6-Trimethoxysubstitution tragen (siehe Kapitel 8.5 und 8.6). Die in diesem Kapitel behandelten Substanzen weisen höchstens noch den 2-Methoxy-Substituenten dieser Idealstrukturen auf, was eindeutig zu einer sehr schwachen Interaktion mit den für psychedelische Effekte notwenigen Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren führt.

Literatur

[1] R. Ashkenazi, B. Haber. *Experientia* **1975**, *31*, 335.
[2] S. Kölliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[3] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *Alabama J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[4] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[5] J. S. Buck. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3661.
[6] A. M. Ernst. *Psychopharmacologia* **1965**, *7*, 383.
[7] C. Pesterfield, J. Enos, K. P. Jashabhai. Ortho-substituierte Phenaethylamine und Verfahren zu ihrer Herstellung. DE1959898, 1970.
[8] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert, M. B. Noel. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.
[9] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[10] C. Hansch, W. R. Glave. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 112.

[11] O. Mekenyan, C. Mercier, D. Bonchev, J. E. Dubois. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 811.
[12] F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 896.
[13] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 294.
[14] R. A. Glennon, J. A. Rosencrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[15] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[16] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[17] L. N. Domelsmith, T. A. Eaton, K. N. Houk, G. M. Anderson, R. A. Glennon, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, P. A. Kollman. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1414.
[18] A. T. Shulgin. *Nature* **1969**, *221*, 537.
[19] L. F. Tseng, H. H. Loh. *Biochem. Pharmacol.* **1977**, *26*, 647.
[20] K. V. Kuhlemeier, J. M. Beaton, M. John, R. J. Bradley. *Proc. Symp. Pharmacol. Thermoregul.* **1977**, *3*, 96.
[21] R. A. Glennon, R. Young, W. Soine. *Gen. Pharmacol.* **1984**, *15*, 361.
[22] D. E. Nichols, D. Marona-Lewicka, X. Huang, M. P. Johnson. *Drug Des. Discov.* **1993**, *9*, 299.
[23] H. W. Soine, R. E. Shark, D. T. Agee. *J. Forensic Sci.* **1983**, *28*, 386.
[24] J. F. Casale, P. A. Hays, R. F. X. Klein. *J. Forensic Sci.* **1995**, *40*, 391.
[25] S. Borth, W. Hansel, P. Rosner, T. Junge. *J. Mass Spectr.* **2000**, *35*, 705.
[26] S. Geertsen, B. C. Foster, D. L. Wilson, T. D. Cyr, W. Casley. *Xenobiotica* **1995**, *25*, 895.
[27] H. Fujimura, K. Ohata. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1959**, *55*, 466.
[28] M. A. Ghaffari, H. Ali, J. Rousseau, J. E. V. Lier. *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24*, 151.
[29] D. M. Aviado, C. F. Schmidt. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1957**, *120*, 512.
[30] E. Profft. *Arch. Pharm.* **1959**, *292*, 70.
[31] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[32] M. Bartholow, E. J. Walaszek. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 189.
[33] C. C. Porter, J. A. Totaro, C. M. Leiby. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1961**, *134*, 139.
[34] K. Bailey, D. R. Gagne, D. Legault, R. K. Pike. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **1977**, *60*, 642.
[35] H. Hagen, J. Pfister. (3-Chloro-methyl phenyl)ethyl amines, processes for their production and their use. EP0340709, 1989.
[36] M. Albores, R. L. Wain. *Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen, Universiteit Gent* **1974**, *39*.
[37] A. A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. First Edition ed.; Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[38] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[39] F. F. Blicke, C. E. Maxwell. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1780.
[40] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmans. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[41] R. B. Rothman, B. E. Blough, W. L. Woolverton, K. G. Anderson, S. S. Negus, N. K. Mello, B. L. Roth, M. H. Baumann. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 1361.
[42] R. B. Rothman, B. E. Blough, M. H. Baumann. *AAPS J.* **2007**, *9*, E1.
[43] M. J. Millan, A. Gobert, F. Lejeune, A. Dekeyne, A. Newman-Tancredi, V. Pasteau, J.-M. Rivet, D. Cussac. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2003**, *306*, 954.
[44] J. P. Olie, S. Kasper. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2007**, *10*, 661.
[45] M. A. Quera Salva, B. Vanier, J. Laredo, S. Hartley, F. Chapotot, C. Moulin, F. Lofaso, C. Guilleminault. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2007**, *10*, 691.

[46] „Question and Answers on Recommendation for Refusual of Marketing Authorization of Valdoxan/Thymanax“. *European Medicines Agency* 18. November 2006, 2006.

[47] K. Briner, J. P. Burkhart, T. P. Burkholder, M. J. Fisher, W. H. Gritton, D. T. Kohlman, X. S. Liang, S. C. Miller, J. T. Mullaney, Y.-C. Xu, Y. Xu. Aminoalkylbenzofurans as serotonin (5-HT(2C)) agonists. WO2000044737, 2000.

[48] A. Hofmann, F. Troxler. 4(or 5 or 6)-(2Aminoalkyl)indoles. FR1344579, 1963.

[49] A. Cerletti, M. Taeschler, H. Weidmann. *Adv. Pharmacol.* **1968**, *6*, 233.

[50] A. R. Patel. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **1968**, *11*, 11.

[51] C. F. Barfknecht, R. V. Smith, D. E. Nichols, J. L. Leseney, J. P. Long, J. A. Engelbrecht. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 799.

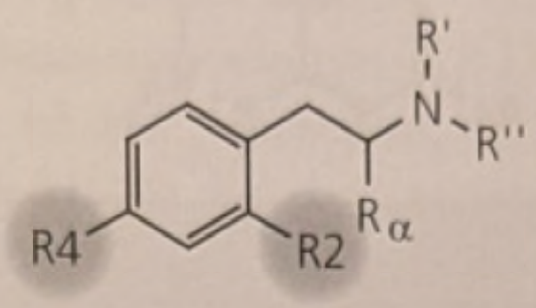
[52] S. Conde, C. Corral, R. Madronero, A. Sanchez Alvarez-Insua, M. P. Fernandez-Tome, J. Del Rio, M. Santos. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 970.

[53] C. Corral, V. Darias, M. P. Fernandez-Tome, R. Madronero, J. D. Rio. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 882.

[54] S. Conde, R. Madronero, M. P. Fernandez-Tome, J. D. Rio. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 978.

[55] D. Vonlanthen. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von halluzinogenen und entaktogenen Phenethylaminen: Design und Synthese von Thiophen-Bioisosteren. Berner Fachhochschule, Technik und Architektur Burgdorf, Abteilung Chemie, Burgdorf, 2002.

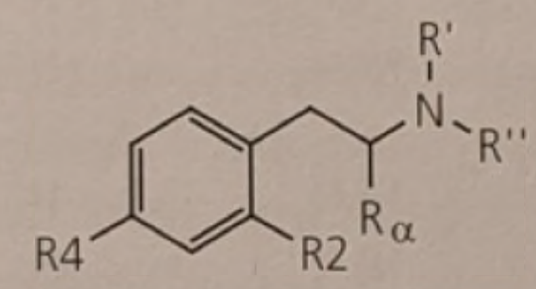
7.2. 2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,4-disubstituierten Phenylalkylamine enthalten relativ wenig pharmakologisch aktive und interessante Vertreter. Trotzdem soll hier das eine oder andere Derivat aufgeführt werden, um einen Einblick in diese Gruppe zu gewähren.

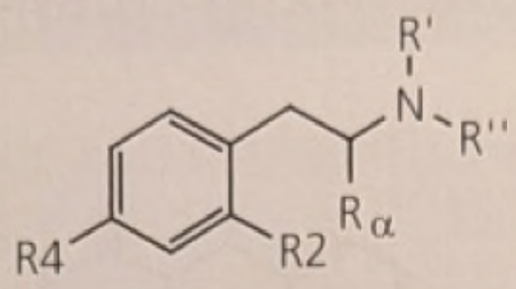
In der Tabelle 1 ist eine Übersicht gegeben, welche Strukturen in welchem Zusammenhang untersucht wurden. Es sei darauf hingewiesen, dass nur auszugsweise und als relevant eingestufte Literaturstellen angegeben wurden. Als Auswahlkriterium für dieses Kapitel diente einerseits die Limitierung der Molekülmasse (M< 350g/mol), andererseits wurde abgeschätzt, wie relevant die chemische Struktur ist und wieviel Interesse sie wecken könnte.

Tabelle 1. Ausgewählte 2,3-disubstituierte Phenylalkylamine



Nr.	Synonyme	R_α	R2	R4	R'	R''	Untersuchungen
1	2,4-DMPEA	H	MeO	MeO	H	H	A [1]; B [2, 3]; C [2]
2	24-NB	H	MeO	MeO	Bn	H	E [4]
3	24-NBOMe	H	MeO	MeO	(2-MeOBn)	H	E [4]
4	24-NBOH	H	MeO	MeO	(2-HO-Bn)	H	E [4]
5	2,4-DMA	Me	MeO	MeO	H	H	A [1]; B [5]; D [6-8]; E [9, 10]; F [11-13]
6		Et	MeO	MeO	H	H	A [1]
7		Me	MeO	Br	H	H	D [14]; E [14, 15]
8		H	MeO	Br	H	H	E [15]
9		Me	MeO	Me	H	H	C [16]; E [15]; G [17]; H [16]
10		H	MeO	Me	H	H	E [15]
11		H	MeO	Ph	H	H	E [18]
12		H	MeO	(2-MeO)Ph	H	H	E [19]
13		H	MeO	$PhCH_2$	H	H	E [18]
14		H	MeO	$Ph(CH_2)_2$	H	H	E [18]
15		H	MeO	$Ph(CH_2)_3$	H	H	E [18]
16		Me	MeO	$Ph(CH_2)_3$	H	H	E [18, 20]

Tabelle 1. Ausgewählte 2,3-disubstituierte Phenylalkylamine (Fortsetzung)

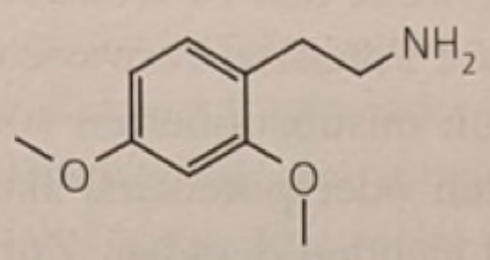


Nr.	Synonyme	R_α	R2	R4	R'	R''	Untersuchungen
17		H	MeO	$Ph(CH_2)_4$	H	H	E [18]
18		H	MeO	$Ph(CH_2)_5$	H	H	E [18]
19		H	MeO	$cPr(CH_2)_3$	H	H	E [18]
20		H	MeO	$Ph(CH_2)_2O$	H	H	E [18]
21		H	MeO	$Ph(CH_2)_3C_2$	H	H	E [18]
22	2,4-DHPEA	H	OH	OH	H	H	I [21]
23		Me	OH	MeO	H	H	E [22]
24		H	OH	MeO	iPr	H	J [23]
25	2-F-Tyramin	H	F	OH	H	H	K [24]; L [24]; M [24]
26		Me	F	NMe_2	H	H	G [25]; K [25-28]; N [25]
27	2,4-DFA	Me	F	F	H	H	F [11-13]
28		Me	F	CF_3	H	H	K [29]
29	2,4-DCA	Me	Cl	Cl	H	H	C [16]; F [11-13]; H [16]; O [30]
30	2,4-DCPEA	H	Cl	Cl	H	H	P [31]
31		Me	Cl	NMe_2	H	H	G [25]; K [25, 26]; N [25]
32		Et	Cl	NMe_2	H	H	K [25, 26]
33		Me_2	Cl	NMe_2	H	H	K [25, 26]
34		Me	Br	NMe_2	H	H	K [25, 27]
35		Me	Me	MeO	H	H	K [29]
36		Me	Me	EtO	H	H	K [29]
37		Me	Me	iPrO	H	H	K [29]
38	2,4-DMeA	Me	Me	Me	H	H	F [11-13]; Q [32]
39	Amiflamin (FLA 336)	Me	Me	NMe_2	H	H	F [11-13]; K [25-28, 33-35]; N [36]; R [37]
40		Me_2	Me	NMe_2	H	H	K [26]
41	Seminor-amiflamin (FLA 788)	Me	Me	NHMe	H	H	K [26, 27, 34]
42	Noramiflamin (FLA 668)	Me	Me	NH_2	H	H	K [26, 27]
43	2,4-DAPEA	H	NH_2	NH_2	H	H	S [38]
44	2,4-DNPEA	H	NO_2	NO_2	H	H	T [39]

A: Chemische Analyse; B: Interaktion mit MAO; C: Verhalten von Katzen; D: Verhaltenstest/ Drug-Discrimination-Studie; E: 5-HT Rezeptoraffinitäten; F: PNMT-Inhibition; G: Maus, LD_{50}, Schlafzeit, Verhaltenstest; H: Hyperthermie in Kaninchen; I: Interaktion NE-Uptake/Release; J: Hypo-/Hypertensive Wirkung; K: Einfluss auf MAO; L: Einfluss auf COMT; M: Adrenerge Aktivität; N: Effekte auf 5-HT Uptake/Release; O: Herabsetzung von 5-HT-Konzentration im Rattenhirn; P: Wachstumsregulierung in Pflanzen; Q: untersucht als Anorektikum; R: Humanstudien; S: Inhaltsstoff eines Haartönungsmittels; T: Synthese.

7.2.1. Auswahl einiger 2,4-disubstituierter Phenylalkylamine

Bedeutende Vertreter dieser Substanzklasse sind 2,4-Dimethoxyphenethylamin (2,4-DMPEA; **1**) sowie 2,4-Dimethoxyamphetamin (2,4-DMA; **5**). Das 2,4-DMPEA (**1**) zeigt eine eher schwache Affinität am h5-HT_{2A}-Rezeptor ((±)-[^{125}I]DOI markiert: K_i= 298nM; [^{3}H]Ketanserin markiert: K_i= 999nM) [4]. Es darf angenommen werden, dass es im Menschen ohne psychoaktive Wirkung ist (Begründung siehe weiter unten bei 2,4-DMA (**5**); hinzu kommt, dass es keine α-Methylgruppe resp. keine Amphetaminstruktur trägt, was einen schnelleren Abbau durch die Monoaminoxidase MAO bedeuten kann).



2

2,4-DMPEA

Allgemein ist bekannt, dass das Einführen von Alkylsubstituenten am Stickstoff von Phenylalkylaminen zu einer dramatischen Abnahme der HT_2-Rezeptor-Affinitäten [4, 40] sowie der psychoaktiven Wirkung [41] zur Folge hat. Nun haben vor kurzem *Braden* et al., geleitet von den Entdeckungen durch *Glennon* et al. [40] *Pertz* et al. [42] und *Elz* et al. [43] (siehe auch Kapitel 8.5.26) eine überraschende Entdeckung gemacht [4]. Sie zeigten, dass das Einführen von Benzylsubstituenten am Stickstoff entgegen früheren Erwartungen eine dramatische Zunahme der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität mit sich bringen kann. Die vorhergehenden Arbeiten [40, 42, 43] zeigten diesen Effekt zunächst an trisubstituierten Phenylalkylaminen, die bereits ohne *N*-Benzylsubstituent hohe Affinitäten aufweisen. Dieses Konzept scheint jedoch auch an wenig affinen Liganden zu funktionieren; so erhöhten sich gegenüber dem *N*-unsubstituierten 2,4-Dimethoxyphenethylamin (**1**) für 24-NB (**2**), 24-NBOMe (**3**) und 24-NBOH (**4**) die Affinitäten (K_i-Werte, (±)-[^{125}I]DOI Markierung) um den Faktor ~11, ~174 und ~197 respektive [4]. (Anm.: Bereits *Glennon* et al. stellten Mitte der 1990er Jahre eine zwei- bis dreifache Zunahme der Affinität durch Einführen eines Benzylrests in das Molekül 2C-B (**45**) fest [40]). Somit zeigte 24-NBOH (**4**) gegenüber dem h5-HT_{2A}-Rezeptor eine beachtliche Affinität von K_i= 1.51nM ((±)-^{125}I]DOI markiert; zum Vergleich: LSD zeigte im gleichen Assay ein K_i= 0.4nM) [4].

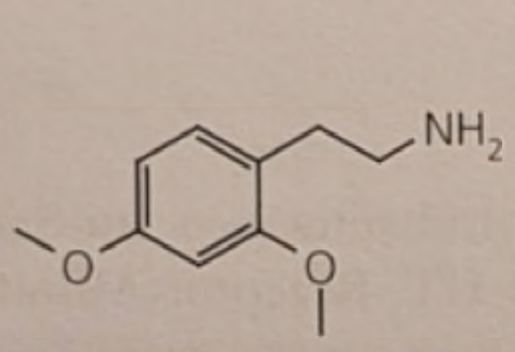
Als Erklärung dieser dramatischen Zunahme wird eine π-π-Interaktion zwischen dem neu eingeführten Benzylsubstituent und dem h5-HT_{2A}-Rezeptor (im Bereich der benachbarten Phenylalanine Phe339$^{(6.51)}$ und Phe340$^{(6.52)}$) gegeben [4], denn beim entsprechenden 2,*5*-Dimethoxyphenethylamin konnte durch Einführen von *N*-Methyl- oder *N*-Propylgruppen, die zu keiner π-π-Interaktion befähigt sind, nur eine dramatische Abnahme der Affinität festgestellt werden [40]. Somit reicht eine rein hydrophobe Interaktion nicht aus.

Untermauert wird diese Hypothese durch Mutationsstudien am h5-HT_{2A}-Rezeptor [4]: Eine semikonservative Phenylalanin-zu-Leucin-Mutation wurde gewählt, um die Aromatizität im vermuteten Rezeptor-Interaktionsbereich zu eliminieren. Tatsächlich waren die Affinitäten an den mutierten Rezeptoren (Phe339$^{(6.51)}$L und Phe340$^{(6.52)}$L) wesentlich geringer.

Untersuchungen zur 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelten Hydrolyse von Phosphatidylinositol (PI) zeigten, dass die Liganden **2**-**4** potente und hochwirksame Agonisten am r5-HT_{2A}-Rezeptor sind [4].

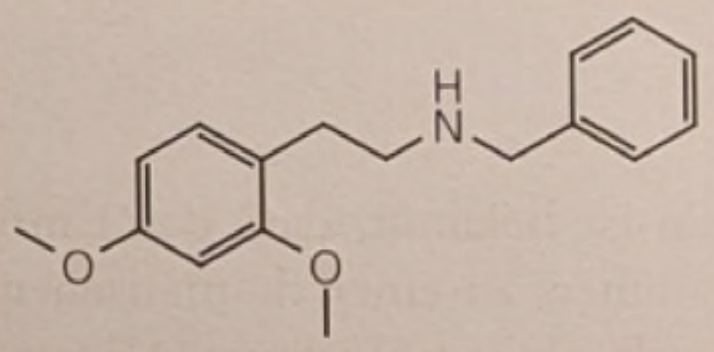
Es stellt sich unweigerlich die Frage nach deren Wirkung im Menschen. Gegenstand aktueller Untersuchungen (zusammengefasst in [44]) ist der Folgeschritt (*Second messenger*, Sekundärsignal) nach der agonistischen Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors: Einerseits kann eine Stimulierung des Phosphoinositid-(PI)Umsatzes erfolgen, andererseits können Agonisten auch das Endocannabinoid Arachidonsäure (*Arachidonic acid*, AA) freisetzen. Es wird gegenwärtig vermutet, dass psychedelische Effekte eher mit letzterem korrelieren [44]. Die *N*-Benzyl-Verbindungen setzen zwar AA frei, zeigen jedoch eine gewisse Selektivität für IP:AA, d. h. sie stimulieren vorzugsweise den PI-Umsatz [45].

Es sei auf das kaum vorstellbare Potenzial verwiesen, das sich durch diese Entdeckung eröffnet: Durch das Einführen von unsubstituierten sowie substituierten Benzylresten an den Stickstoff von bereits potenten oder potenziell aktiven Phenylalkylaminen sind hunderte, wenn nicht tausende neue Liganden denkbar. Zur ausführlichen Diskussion von *N*-benzylsubstituierten Phenylalkylaminen sei auf Kapitel 8.5.26 verwiesen.



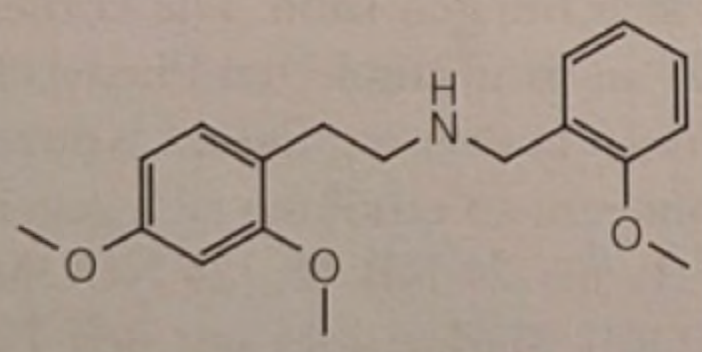
1, 2,4-DMPEA

K_i h5-HT_{2A} = 298nM



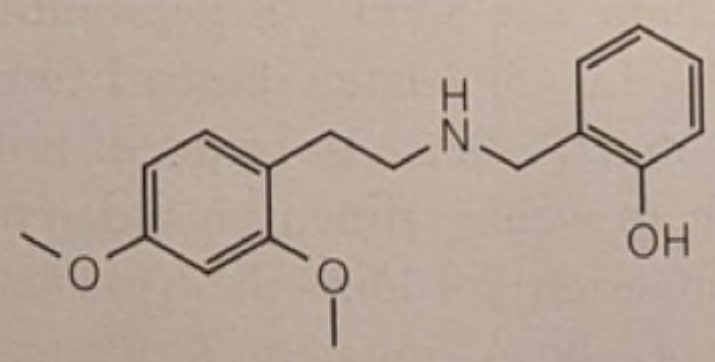
2, 24-NB

K_i h5-HT_{2A} = 27nM



3, 24-NBOMe

K_i h5-HT_{2A} = 1.7nM



4, 24-NBOH

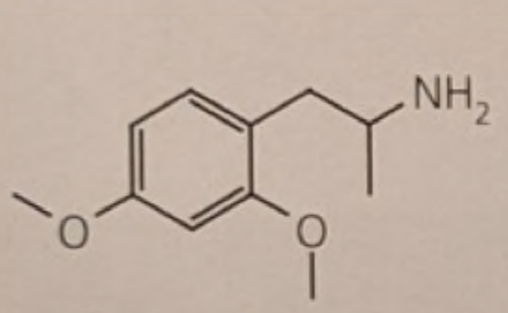
K_i h5-HT_{2A} = 1.5nM

Das 2,4-Dimethoxyamphetamin (2,4-DMA; **5**) wurde in einer Vielzahl von SAR-Studien mit einbezogen; von besonderem Interesse dürfte ein Aktivitätsvergleich mit den übrigen isomeren Dimethoxyamphetaminen sein (möglich sind insgesamt sechs Isomere: 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- sowie 3,5-Dimethoxysubstitution).

Das bedeutendste Dimethoxyamphetamin ist das strukturanaloge 2,5-Dimethoxyamphetamin (2,5-DMA, **46**), da es die Teilstruktur der potenten 5-HT_2-Rezeptor-Liganden wie DOM (**47**) oder DOB (**48**) trägt (siehe Kapitel 8.5). Von 2,5-DMA (**46**) ist eine schwache psychotrope Wirkung bekannt [41]. Bisher bestehen (zumindest in der Literatur) nur Humanstudien von den drei 2,4-, 2,5- und 3,4-Dimethoxyamphetaminen. Die Gründe hierfür dürften darin liegen, dass die im Menschen wirkungsstärksten Phenylalkylamine eine 2,4,5-*Tri*substitution

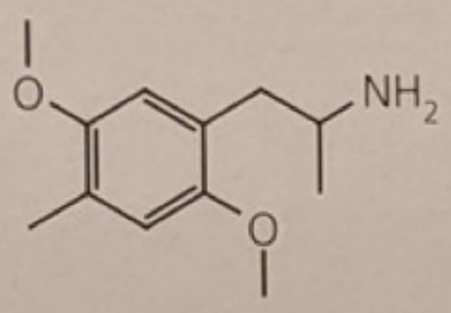
aufweisen. Idealerweise tragen dabei die Positionen 2 und 5 je eine MeO-Gruppe und die Position 4 einen kleinen, lipophilen Rest (z.B. Halogen, Me, Et, CF_3, MeS, EtS etc., siehe Kapitel 8.5). Um Einblick in Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erlangen, wurde unter anderem jeweils ein Arylsubstituent vom 2,4,5-trisubstituierten Amphetamin TMA-2 (**49**) entfernt, um dessen Relevanz aufzuklären [41]. Betrachtet man nun, welche Kombinationen sich beim Weglassen jeweils eines Substituenten ergeben, so erkennt man genau die Substitutionsmuster der drei am Menschen untersuchten Dimethoxyamphetamine wieder.

In Drug-Discrimination-Studien mit Ratten vermochte 2,4-DMA (**5**) nicht für das Psychedelikum 5-MeO-DMT [7], jedoch für DOM (**47**) [8] zu substituieren. Von allen sechs möglichen Dimethoxyamphetaminen substituierten nur 2,4-DMA (**5**; ED_{50}= 4.88mg/kg) und 2,5-DMA (**46**; ED_{50}= 5.80mg/kg) für DOM (**47**; ED_{50}= 0.44mg/kg). Vergleicht man dies mit den erforderlichen Dosen zur Erzeugung eines spürbaren Effekts beim Menschen, so kann zumindest eine gewisse Parallele erkannt werden: *Shulgin* gibt für 2,4-DMA (**5**) eine Dosis von > 60mg (erste spürbare Effekte, nur eine mögliche kardiovaskuläre Aktivität wird erwähnt) und für 2,5-DMA (**46**) 80–160mg (schwache psychostimulierende Wirkung) an [41]. 3,4-DMA (**50**) ist im Menschen vermutlich bis zu mehreren 100 Milligramm wirkungslos [41]. In Ratten vermochte 2,4-DMA (**5**) für das Stimulans (+)-Amphetamin [6] nicht komplett zu substituieren.



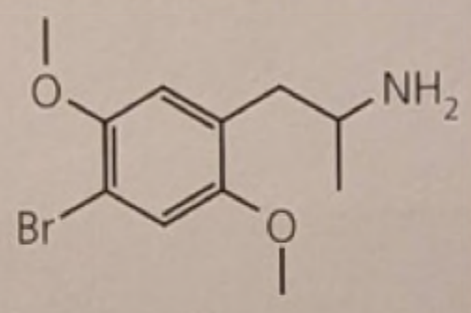
5

2,4-DMA



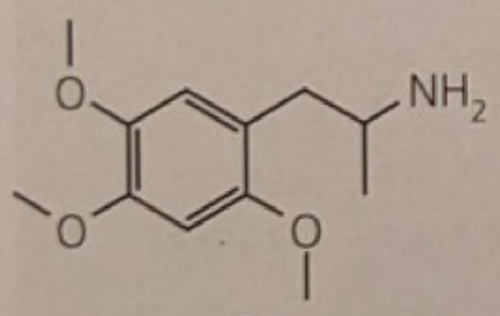
47

DOM



48

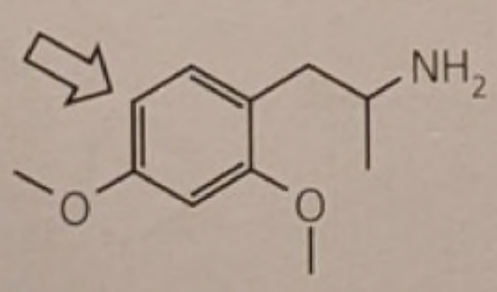
DOB



49

2,4,5-TMA (TMA-2)

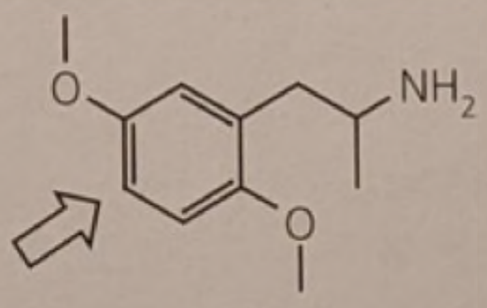
20-40mg



5

2,4-DMA

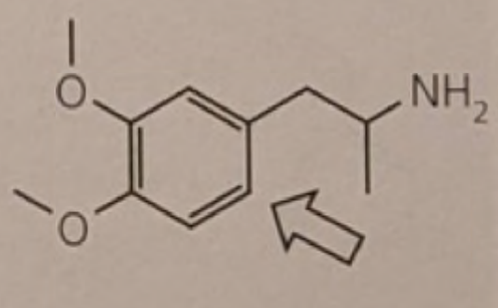
>60mg



46

2,5-DMA

80-160mg



50

3,4-DMA

ungewiss

2,4-DMA (**5**) zeigte eine potente Inhibition der Monoaminoxidase (MAO)-A (*in vitro* IC_{50}= 0.6µM) [5]. Das 2,5-Dimethoxyisomer **46** hingegen zeigte eine sehr schwache MAO-Inhibition (IC_{50}> 100µM) und auch 3,4-Dimethoxyamphetamin (**50**) zeigte eine deutlich schwächere Inhibition der MAO (IC_{50}= 20µM).

Es wurden diverse *N*-Alkyl- und *N*,*N*-Dialkylderivate von 2,4-DMA (**5**) hergestellt, welche mit radioaktiven Nukliden (beispielsweise von *F* und *I*) markiert wurden [41]. Diese Substanzen sollten dazu dienen, die Hirndurchblutung in Versuchstieren sichtbar zu machen. Weiter wurden die Methoxygruppen durch größere Akoxyreste ersetzt [41].

Wie bereits erwähnt, tragen die für den Menschen potentesten Psychedelika des Phenethylamintypus eine 2,4,5-Trisubstitution. Dies geht mit der Affinität am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor einher; Die agonistische Aktivierung dieses Serotoninrezeptor-Subtyps wird als Grundprinzip einer psychedelischen Wirkung von Phenylalkylaminen betrachtet (siehe Kapitel 8.5.1). 4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin (DOB; **48**) gilt als eines der potentesten Phenethylamin-Psychedelika im Menschen, und es bindet mit hoher Affinität an Serotonin r5-HT_{2A}- und r5-HT_{2C}-Rezeptoren (K_i= 32nM und 64nM, respektive. [^{3}H]Ketanserin und [^{3}H]Mesulergin markiert) [20].

Die Erfahrungen aus Humanversuchen und Messungen der Bindungskonstanten, der funktionellen Aktivität am Rezeptor sowie Drug-Discrimination-Studien gaben lange Zeit Annlass zur Annahme, dass das oben erwähnte Substitutionsmuster (2,5-Dimethoxy und 4-kleiner, lipophiler Rest) ein absolutes Erfordernis für eine hohe Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor darstellt. Es konnte jedoch mit Hilfe der Substanzen **7**-**21** und **52** (Tabelle 1) gezeigt werden, dass je nach Eigenschaft des 4-Substituenten dieses Substitutionsmuster nicht mehr unbedingt notwendig ist. So zeigte beispielsweise Substanz **15**, welche die 5-MeO-Gruppe von **51** nicht mehr trägt und einen 3-Phenylpropyl-Rest in der Position 4 besitzt, eine Bindungskonstante von K_i(r5-HT_{2A})= 18nM und K_i(r5-HT_{2C})= 295nM [18, 20] ([^{3}H]Ketanserin respektive [^{3}H]Mesulergin markiert, Abb. 1). Die Substanz **15** zeigt demnach eine rund achtmal höhere Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor als Verbindung **51**. Sogar das Weglassen beider MeO-Gruppen ergibt bei entsprechenden 4-Substituenten noch eine hohe Affinität. So weist 4-PPPEA (**52**)

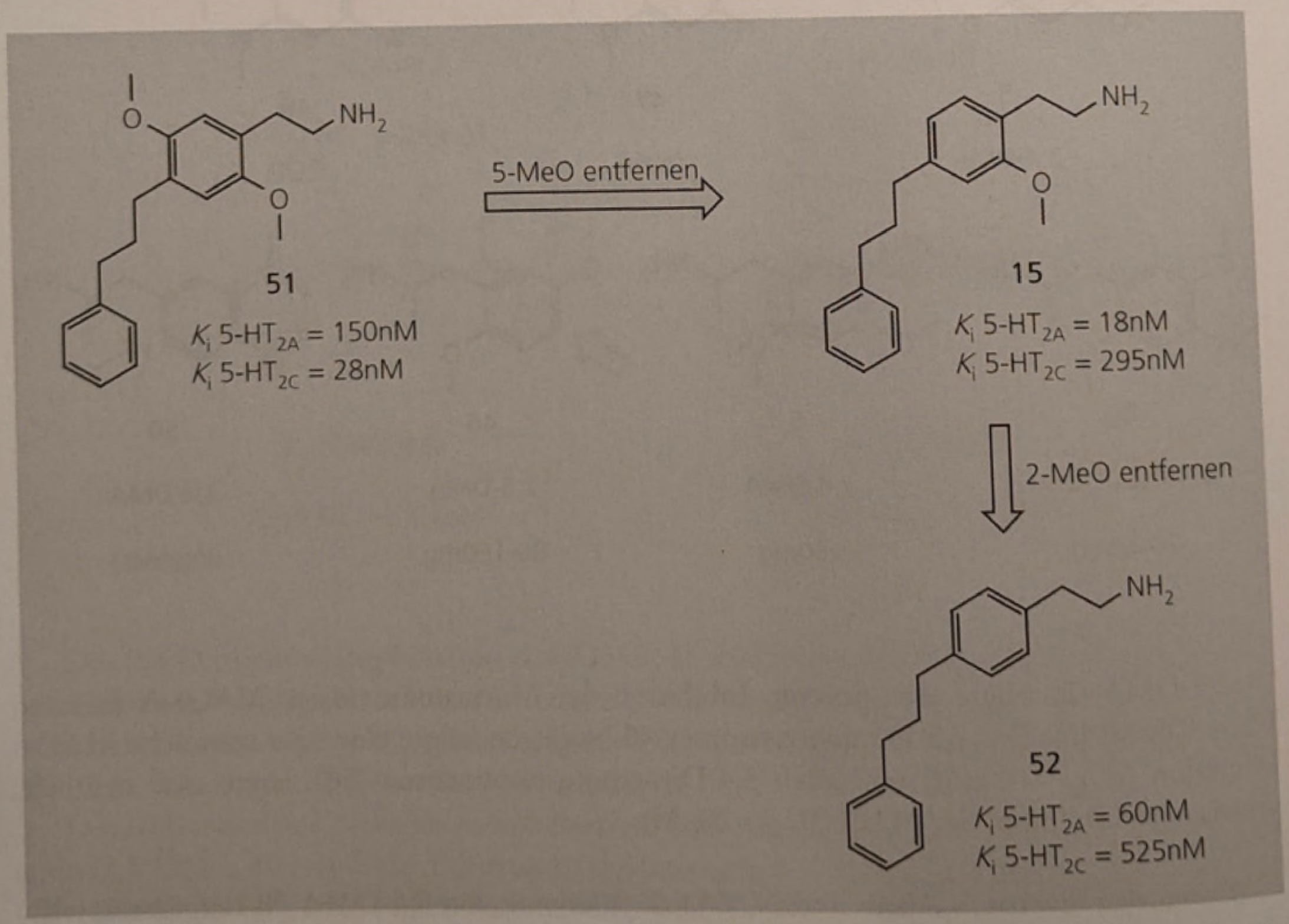


Abb. 1. Das Entfernen der 5- sowie 2-MeO-Gruppe liefert immer noch Phenethylamin-Liganden mit hohen Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor. Allerdings wird dazu ein großer, lipophiler 4-Substituent benötigt, und die daraus hervorgehenden Liganden sind partielle Agonisten oder Antagonisten.

immer noch ein K_i(r5-HT_{2A})= 60nM und K_i(r5-HT_{2C})= 525nM auf [18, 20]. Allerdings erwiesen sich Verbindungen mit einem derart großen (lipophilen) Rest in Position 4 als Antagonisten.

Wird hingegen die 5-MeO-Gruppe bei Substanzen mit kleinem Rest in Position 4 weggelassen (Substanzen **45** und **47**-**48**, Abb. 2), so verliert man drastisch an Affinität, zumindest zum 5-HT_{2A}-Rezeptor (Substanzen **7**-**9**) [15] (Rezeptoren von Ratten; [^{3}H]Ketanserin respektive [^{3}H]Mesulergin markiert. Die Werte in Klammern sind neueren Datums [20]).

Obwohl nur eine limitierte Anzahl an Vergleichspaaren zur Verfügung steht, kann initial vermutet werden, dass zumindest Substanzen mit kleinen Substituenten in Position 4 eine 2,5-Dimethoxysubstitution erfordern, um eine hohe Bindungsaffinität aufzuweisen. Trägt ein Phenethylamin einen großen, lipophilen Rest in Position 4, so ist die 2,5-Dimethoxysubstitution nicht mehr absolut unentbehrlich. Verbindung **52** weist somit am

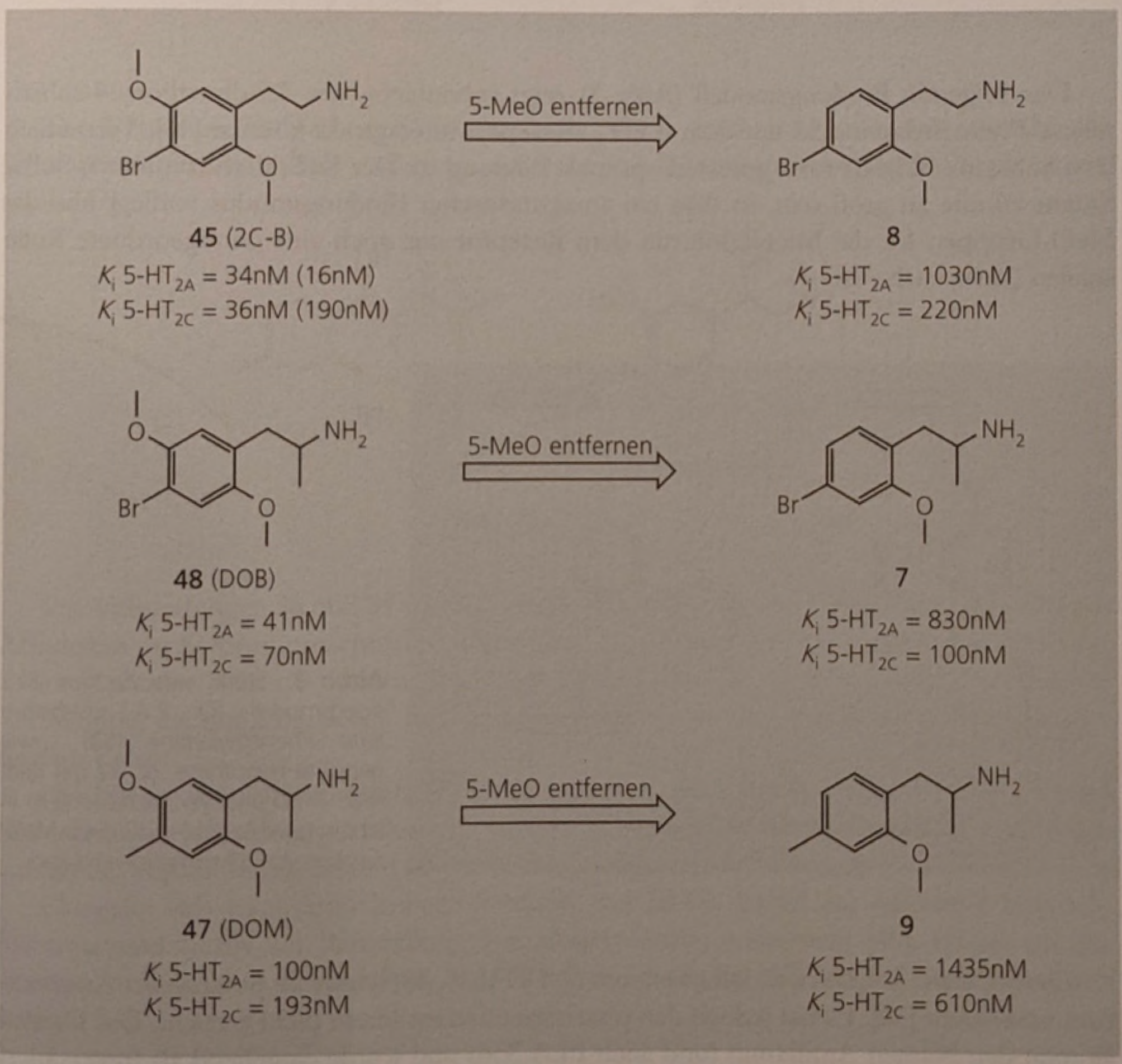
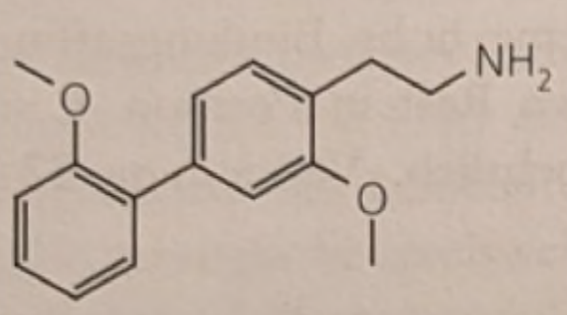


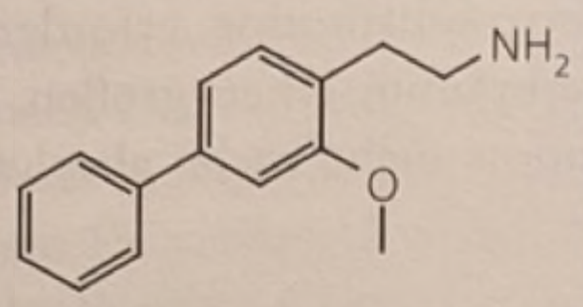
Abb. 2. Das Entfernen der 5-MeO-Gruppe von 2,5-Dimethoxyphenethylamin-Liganden mit kleinen 4-Substituenten bewirkt am 5-HT_{2A}-Rezeptor einen großen Affinitätsverlust.

5-HT_{2A}-Rezeptor einen K_i-Wert auf, der im Bereich des potenten Liganden DOB (**48**) liegt (41nM *vs.* 60nM; antagonistisch vorbelegt). Allerdings ist die Funktionalität wie bereits erwähnt antagonistischer Natur.

Trachsel et al. untersuchten, ob mit der Verbindung **12** der 5-MeO-Substituent durch den 4-(2'-Methoxyphenyl)-Substituenten bis zu einem gewissen Grad mimetisiert werden kann [19]. Allerdings zeigte **12** (K_i = 5320nM) ungefähr dieselbe Affinität wie Verbindung **11** (K_i = 6720nM) [18] (5-HT_{2A}-Rezeptoren von Ratten; [^{3}H]Ketanserin markiert), und somit kommt dem 2'-MeO-Substituenten keine Bedeutung zu.



12



11

Das folgende Bindungsmodell (Abb. 3) zeigt vereinfacht, wie 2,5-dimethoxy-4-substituierte Phenethylamine **53** mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor interagieren können [46]. Vermutlich lässt Substanz **12** keine für Agonisten optimale Bindung zu: Der 4-(2'-Methoxyphenyl)-Substituent könnte zu groß sein, so dass ein antagonistischer Bindungsmodus vorliegt und die MeO-Gruppen für die Interaktion mit dem Rezeptor nur noch eine untergeordnete Rolle spielen (siehe auch Abb. 1).

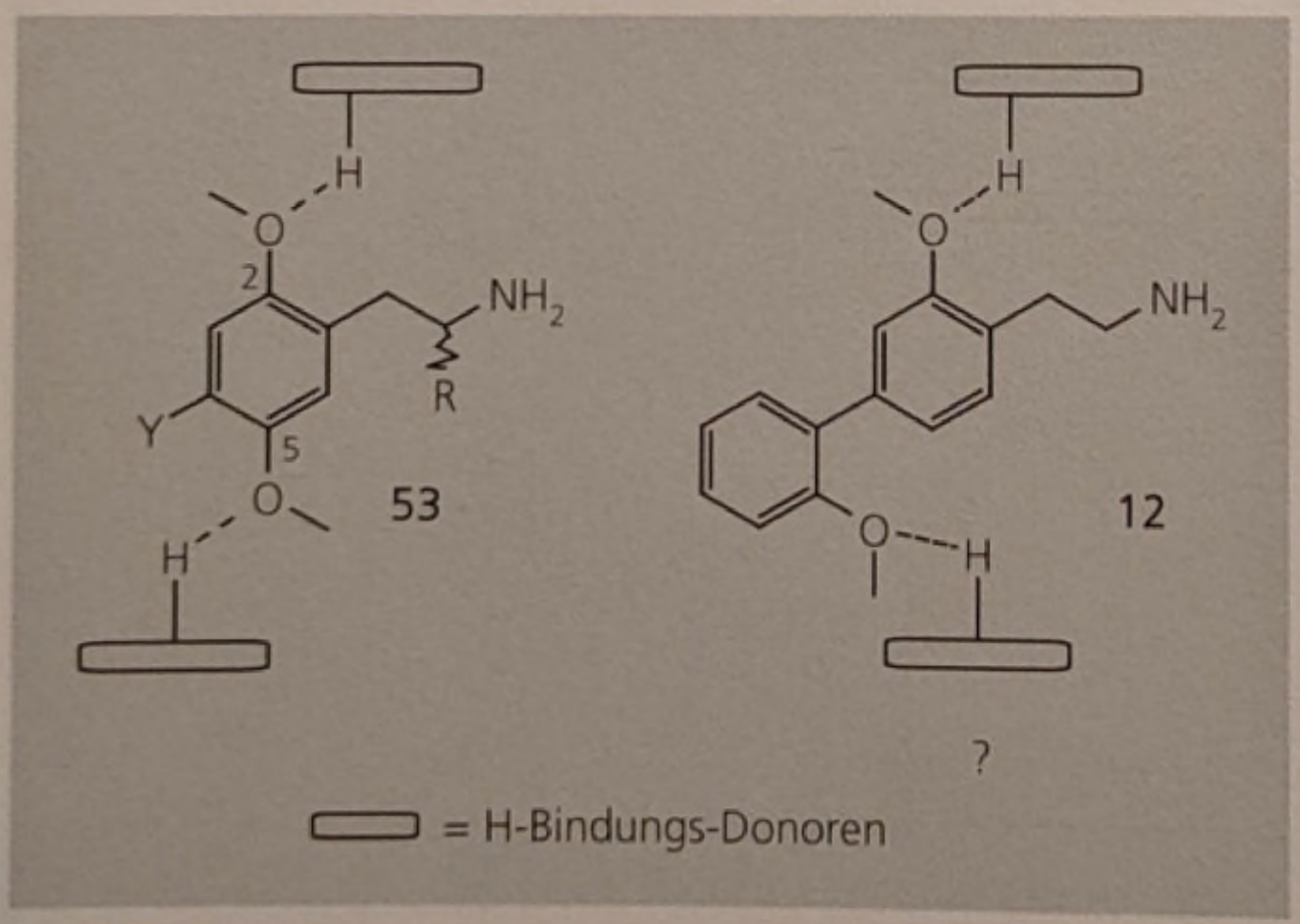
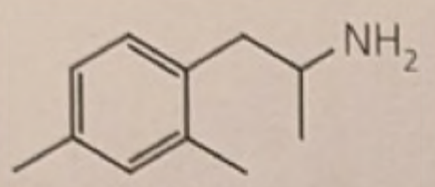


Abb. 3. Stark vereinfachtes Bindungsmodell für 2,4,5-trisubstituierte Phenethylamine (**53**) sowie geprüfte Hypothese, ob **12** mit dem 4-(2'-MeO-phenyl)-Substituenten in einem gewissen Ausmaß die 5-MeO-Gruppe von **53** mimetisieren kann.

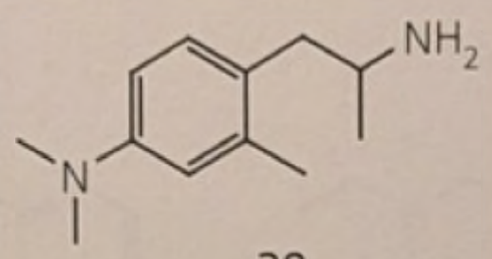
Die Substanz 2,4-Dimethylamphetamin (2,4-DMeA, **38**) wurde als potenzielles Anorektikum untersucht [32]. Es hat jedoch den pharmazeutischen Markt nicht erreicht. Das Derivat **39** trägt den Namen Amiflamin (und auch FLA 336) und wurde eingehend als (reversibler) Inhibitor der Monoaminoxidase untersucht (z.B. [25-28, 33-35]). Das (+)-Enantiomer erwies sich bezüglich der MAO-A-Inhibition als potenter als das (-)-Enantiomer. Weiter vermochte

Amiflamin (**39**) *in vitro* Serotonin freizusetzen [36]. Die Wirkung von Amiflamin (**39**) wurde initial in gesunden Menschen erprobt, und die ersten pharmakologischen Effekte wurden ab 80mg festgestellt [37]. Bei einem Individuum erwies sich eine Dosis von 100mg bereits als Überdosierung. An dieser Stelle sei noch mal auf das Gefährdungspotenzial einer Kombination aus MAO-Hemmung und Substanzen, die anderweitig den Serotoninspiegel steigern (Releaser oder Wiederaufnahmehemmer), hingewiesen. Dies kann leicht zum sogenannten Serotoninsyndrom führen (siehe Exkurs Aminoxidasen). Schließlich erreichte auch Amiflamin den pharmazeutischen Markt nicht. Es wurden zwar noch eine Reihe von Derivaten davon hergestellt und untersucht (z.B. **26**, **31**-**34**, **40**-**42**; siehe Tabelle 1), jedoch führten auch diese nicht zu medizinisch nutzbaren Substanzen.



38

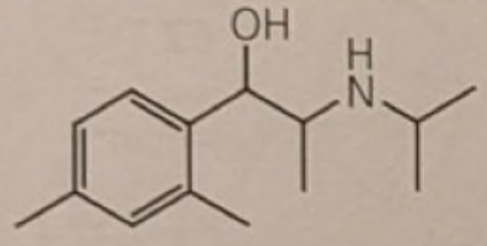
2,4-DiMeA



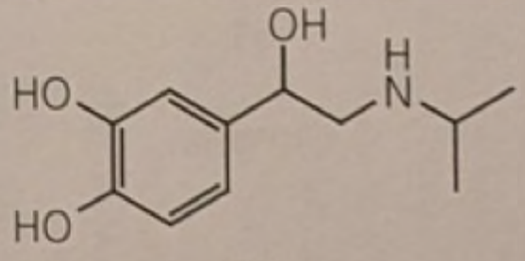
39

Amiflamin

Die β-Hydroxy-Verbindung **54** wurde als mögliches Analogon von Isoprenalin (**55**; ein β-Sympathomimetikum mit starker broncholytischer Wirkung, siehe Kapitel 7.5.2), untersucht [47].



54



55

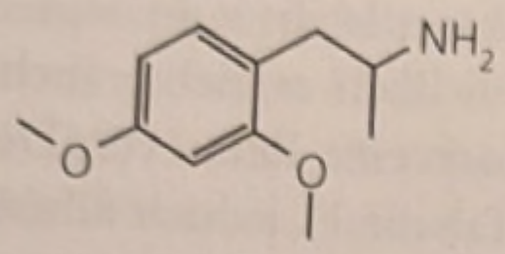
Isoprenalin

Die Verbindungen **56** und **57** wurden innerhalb einer Serie von Phenethylaminen auf die Affinitäten zu Serotoninrezeptoren untersucht [22]; sie zeigten eine substanziell geringere Affinität als das β-unsubstituierte 2,4-DMA (**5**). Substanz **57** ist vermutlich eine instabile Verbindung, die unter basischen Bedingungen spontan zum entsprechenden Pyrazin dimerisieren kann.

Die Phenoxyethylaminderivate **58**-**60** wurden an Katzen auf ihre anorektische Wirkung hin untersucht [48]. **58** zeigte schwache Effekte betreffend der Reduzierung der Nahrungsaufnahme. Verbindungen **59** und **60** waren diesbezüglich nahezu inaktiv.

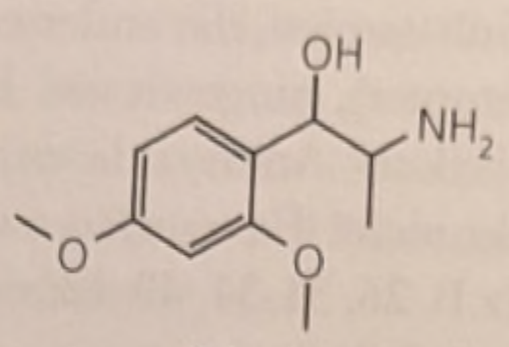
Clorgylin (**61**) trägt eine ähnliche Struktur wie **58**-**60**. Es ist ein selektiver MAO-A-Hemmer und wurde zur Behandlung von Depressionen untersucht [49]. Es sei auf die gewisse Ähnlichkeit zum selektiven MAO-Hemmer Selegilin (**62**) hingewiesen (siehe auch Kapitel 3.2).

Die beiden Heterocyclen **63** und **64** können als Bioisostere von 2,4-disubstituierten Verbindungen betrachtet werden. Sie wurden in einer Reihe von anders substituierten Heterocyclen als β-Blocker untersucht [50].

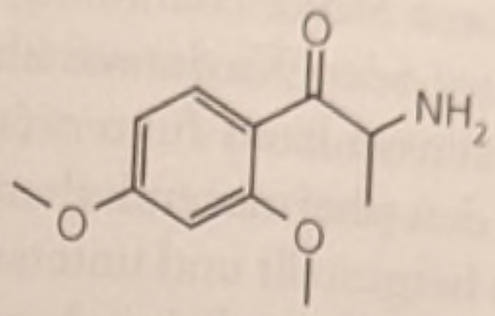


5

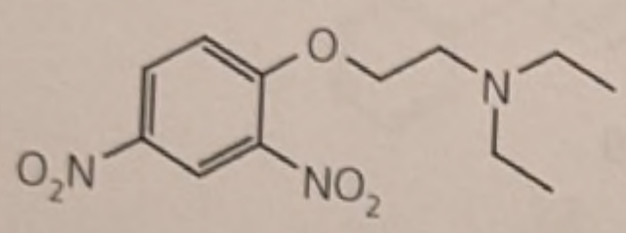
2,4-DMA



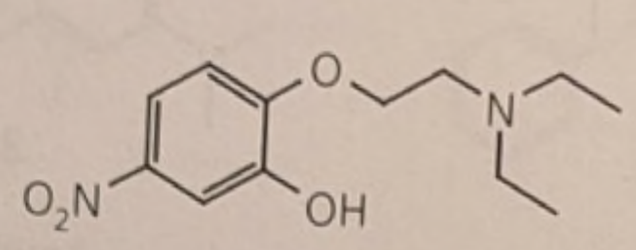
56



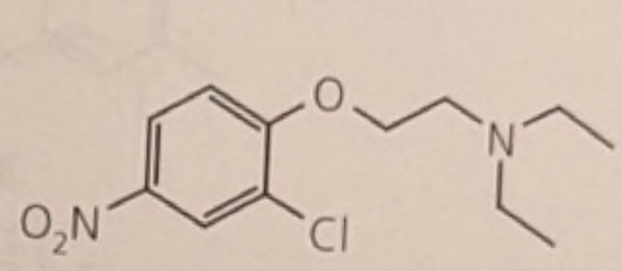
57



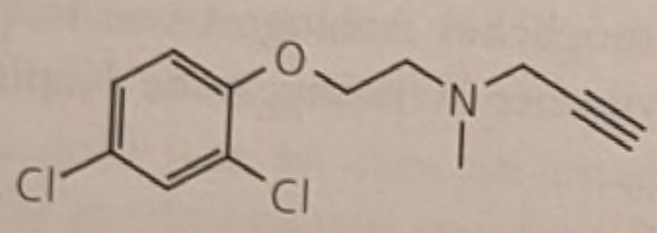
58



59

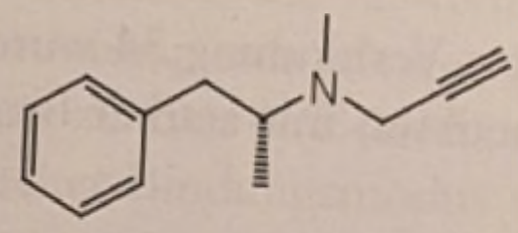


60



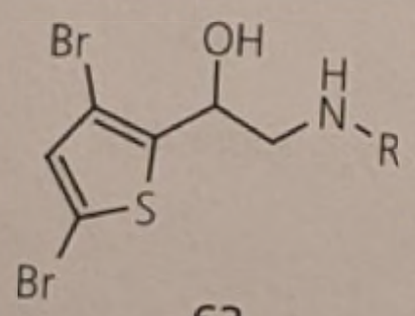
61

Clorgylin

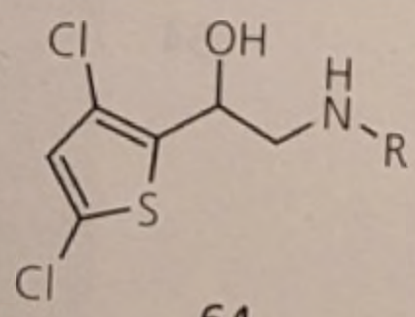


62

Selegilin



63



64

Zusammenfassung

Innerhalb der 2,4-disubstituierten Phenylalkylamine wurden primär Untersuchungen zu den 2,4-dimethoxylierten Verbindungen getätigt. Die einfachen Substanzen 2,4-DMPEA (**1**) und 2,4-DMA (**5**) zeigen wenig biologische Aktivität und weisen auch geringe Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten auf. Die *N*-Alkylderivate besitzen noch geringere Affinitäten. Wird jedoch ein *N*-Benzylsubstituent in 2,4-DMPEA (**1**) eingeführt, so erlangt man potente agonistische Liganden mit Bindungskonstanten, die im Bereich der potenten Psychedelika wie DOB (**48**) liegen.

Weiter fand man heraus, dass im Falle eines großen, lipophilen 4-Substituenten (z. B. 3-Phenylpropyl) die 2,4-disubstituierten Derivate ebenfalls hohe Affinitäten an den Seroto-

nin-5-HT_2-Rezeptoren aufweisen, wobei aber die Funktionalität vom Agonisten zum Antagonisten wechselt. Durch Einführen einer β-Oxo- oder β-OH-Gruppe sinken die Affinitäten an den Serotoninrezeptoren. Anschließend eine grobe Übersicht der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, ausgehend von einem 2,4-Dimethoxyphenylalkylamin (Abb. 4).

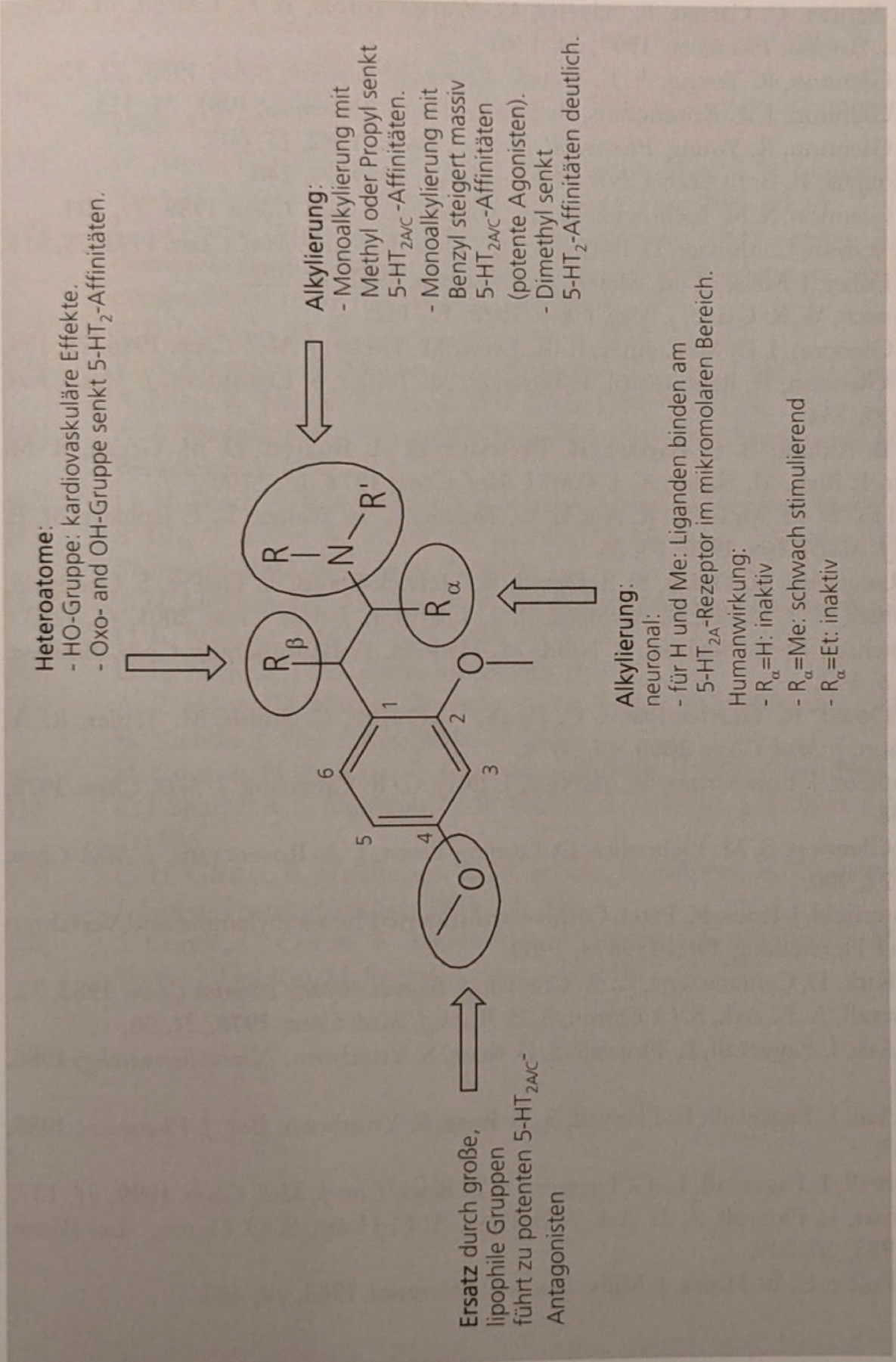


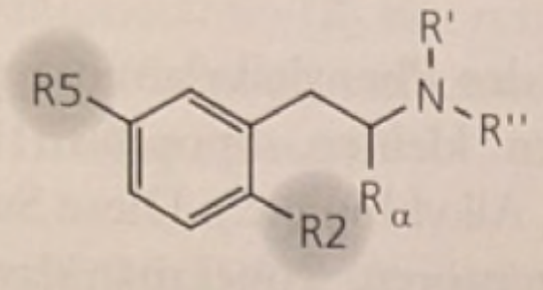
Abb. 4. Qualitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der 2,4-disubstituierten Phenylalkylamine

Literatur

[1] S. Kölliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[2] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *Alabama J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[3] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[4] M. R. Braden, J. C. Parrish, J. C. Naylor, D. E. Nichols. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 65.
[5] M. C. Scorza, C. Carrau, R. Silveira, G. Zapata-Torres, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *54*, 1361.
[6] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[7] R. A. Glennon, J. A. Rosencrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[8] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[9] G. Battaglia, E. B. D. Souza. *NIDA Res. Monogr.* **1989**, *94*, 240.
[10] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 294.
[11] O. Mekenyan, C. Mercier, D. Bonchev, J. E. Dubois. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 811.
[12] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[13] C. Hansch, W. R. Glave. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 112.
[14] R. A. Glennon, J. D. McKenney, R. A. Lyon, M. Titeler. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 194.
[15] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 734.
[16] F. A. B. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, P. Rich, M. Skeels, K. J. Tutt. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[17] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert, M. B. Noel. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.
[18] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.
[19] D. Trachsel, D. E. Nichols, S. Kidd, M. Hadorn, F. Baumberger. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 692.
[20] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[21] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[22] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, D. Leming-Doot, J. A. Rosencrans. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 990.
[23] C. Pesterfield, J. Enos, K. Patel. Ortho-substituierte Phenaethylamine und Verfahren zu ihrer Herstellung. DE1959898, 1969.
[24] L. K. Kirk, D. Cantacuzene, C. R. Creveling. *Biomed Aspects Fluorine Chem.* **1982**, 75.
[25] L. Florvall, A. L. Ask, S. O. Ogren, S. B. Ross. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 56.
[26] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 33.
[27] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Brit. J. Pharmacol.* **1985**, *85*, 683.
[28] L. Florvall, I. Fagervall, L.-G. Larsson, S. B. Ross. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 137.
[29] Y. Kumar, L. Florvall, A. L. Ask, S. B. Ross, A. C. Holm, S. O. Ogren. *Acta Pharm. Suec.* **1983**, *20*, 349.
[30] R. W. Fuller, C. W. Hines, J. Mills. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 483.

[31] M. Albores, R. L. Wain. *Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen, Universiteit Gent* **1974**, *39*.
[32] H. L. Roche. Therapeutic compositions containing 1-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-amino-propane and a process for the manufacture thereof. GB819129, 1959.
[33] C. J. Fowler, L. Oreland. *J. Pharm. Pharmacol.* **1981**, *33*, 403.
[34] A. L. Ask, K. Hogberg, L. Schmidt, H. Kiessling, S. B. Ross. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 1401.
[35] M. Reyes-Parada, M. C. Scorza, R. Silveira, F. Dajas, G. Costa, K. F. Tipton, B. K. Cassels. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 1365.
[36] A. L. Ask, I. Fagervall, R. B. Huang, S. B. Ross. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1989**, *339*, 684.
[37] G. Alvan, C. Graffner, M. Grind, L. L. Gustafsson, J. E. Lindgren, C. Nordin, S. Ross, H. Selander, B. Siwers. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1986**, *40*, 81.
[38] J. Cotteret. Process for dyeing of keratinic fibres using 2,6-dimethyl-1,4-diaminobenzene and/or 2,6-diethyl-1,4-diaminobenzene in acid medium and compositions using this process. EP459901, 1991.
[39] T. B. Johnson, H. H. Guest. *Am. Chem. J.* **1910**, *43*, 310.
[40] R. A. Glennon, M. Dukat, M. El-Bermawy, H. Law, J. De Los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1929.
[41] A. A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. First Edition ed.; Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[42] H. H. Pertz, A. Rheineck, S. Elz. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1999**, *359*, R29.
[43] S. Elz, T. Kläss, R. Helm, U. Warnke, H. H. Pertz. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **2002**, *365 (Suppl. 1)*, R29.
[44] T. H. McLean, J. C. Parrish, M. R. Braden, D. Marona-Lewicka, A. Gallardo-Godoy, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5794.
[45] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung. 2007.
[46] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953.
[47] H. Corrodi, H. Persson, A. Carlsson, J. Roberts. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 751.
[48] C. J. Sharpe, R. S. Shadbolt, G. R. Brown, A. Ashford, J. W. Ross. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 836.
[49] C. H. Gleiter, B. Muhlbauer, R. M. Schulz, E. Nilsson, K. H. Antonin, P. R. Bieck. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* **1994**, *95*, 241.
[50] S. Conde, C. Corral, R. Madronero, A. Sanchez Alvarez-Insua, M. P. Fernandez-Tome, J. Del Rio, M. Santos. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 970.

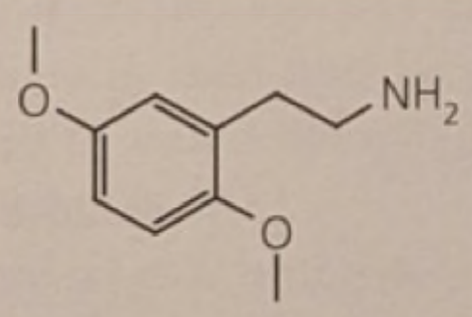
7.3. 2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine sind in der Literatur stark vertreten. Einige Gründe hierfür sind darin zu finden, dass die 2,5-Dimethoxy-Anordnung die Teilstruktur potenter Psychedelika ist (siehe Kapitel 8.5). Da man relativ früh davon Kenntnis hatte, demnach viele Struktur-Aktivitäts-Studien getätigt und strukturelle Variationen unter Erhalt dieses Substitutionsmusters durchgespielt. Auch wenn diese Substanzen selber relativ wenig pharmakologische Aktivitäten zeigen, so wurden sie stets zum Vergleich mit den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen herbeigezogen.

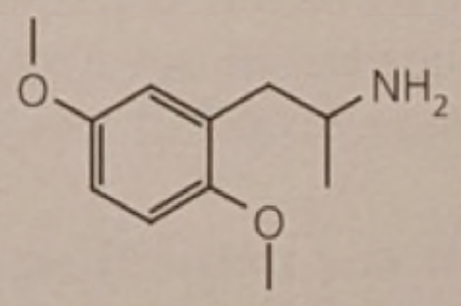
7.3.1. Die klassischen Vertreter 2C-H, 2,5-DMA und 4C-H

Die wohl bekanntesten Vertreter dieser Substanzklasse dürften 2,5-Dimethoxyphenethylamin (2C-H, 2,5-DMPEA; **1**) sowie 2,5-Dimethoxyamphetamin (2,5-DMA; **2**) sein. Sie wurden in einer Vielzahl von SAR-Studien mit einbezogen. Von besonderem Interesse dürften die Aktivitäten von 2,5-DMA (**2**) verglichen mit den übrigen isomeren Dimethoxyamphetaminen sein (möglich sind insgesamt sechs Isomere: 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- sowie 3,5-Dimethoxysubstitution).



1

2C-H (2,5-DMPEA)



2

2,5-DMA

2C-H (**1**) wurde erstmals 1932 synthetisch beschrieben [1]. 1940 wurden diverse *N*-Alkylderivate sowie Modifikationen (Verzweigungen, Hydroxylierung) an der Seitenkette synthetisch beschrieben und es wurde erwähnt, dass erste pharmakologische Untersuchungen zu solchen Verbindungen Hinweise auf biologische Aktivität gaben [2].

Im Rahmen einer Analyse zur enzymatischen oxidativen Deaminierung wurde 2C-H (**1**) zusammen mit vielen anderen Phenethylaminen 1965 untersucht [3]. Es wurde ähnlich wie die anderen Stellungsisomere von löslicher Monoaminooxidase aus Kaninchenleber deaminiert (nur 2,6-Dimethoxyphenethylamin war resistent gegenüber dieser MAO, siehe Tabelle 1 im Kapitel 8.6).

Über die Aktivität im Menschen ist bislang nichts bekannt. Es ist anzunehmen, dass diese Substanz frei von einer psychoaktiven Wirkung ist, denn einerseits liegt sie in Vergleichtests aus Tierversuchen jeweils am Ende der Tabelle, und andererseits stützt folgender Zusammenhang diese Vermutung.

Die potentesten Psychedelika des Phenylalkylamintyps tragen idealerweise eine 2,5-Dimethoxy-Substitution sowie einen kleinen, lipophilen Substituenten in der 4-Position (z. B. Cl, Br, I, Methyl, Ethyl, CF_3, Alkylthio etc.). Diese Substanzen zeigen hohe Affinitäten an den 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptoren, wobei man davon ausgeht, dass primär die (agonistische) Interaktion mit dem 2A-Subtyp für die psychedelischen Wirkungen verantwortlich ist (siehe dazu die ausführliche Diskussion im Kapitel 8.5.1). Vergleicht man nun die Rezeptoraffinitäten von 2C-H (**1**) sowie 2,5-DMA (**2**) mit den potenten Psychedelika wie 2C-B (**3**; R=Br) oder DOB (**4**; R=Br), dann erkennt man, wie drastisch das Einführen resp. das Weglassen eines 4-Substituenten Einfluss auf die Affinität hat. So betragen die Affinitäten zu [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT_{2A}-Rezeptoren für 2C-H (**1**) K_i= 3000nM, 2C-B (**3**) K_i= 16nM, (±)-2,5-DMA (**2**) K_i= 4720nM und (±)-DOB (**4**) K_i= 32nM [4] (siehe Tabelle 2 im Kapitel 7.3.4).

Mit wenigen Ausnahmen sind die 2C-Verbindungen (Phenethylaminstruktur) im Menschen weniger potent als ihre 3C-Analoga (Abb. 1; Phenylisopropylamin resp. Amphetamin-

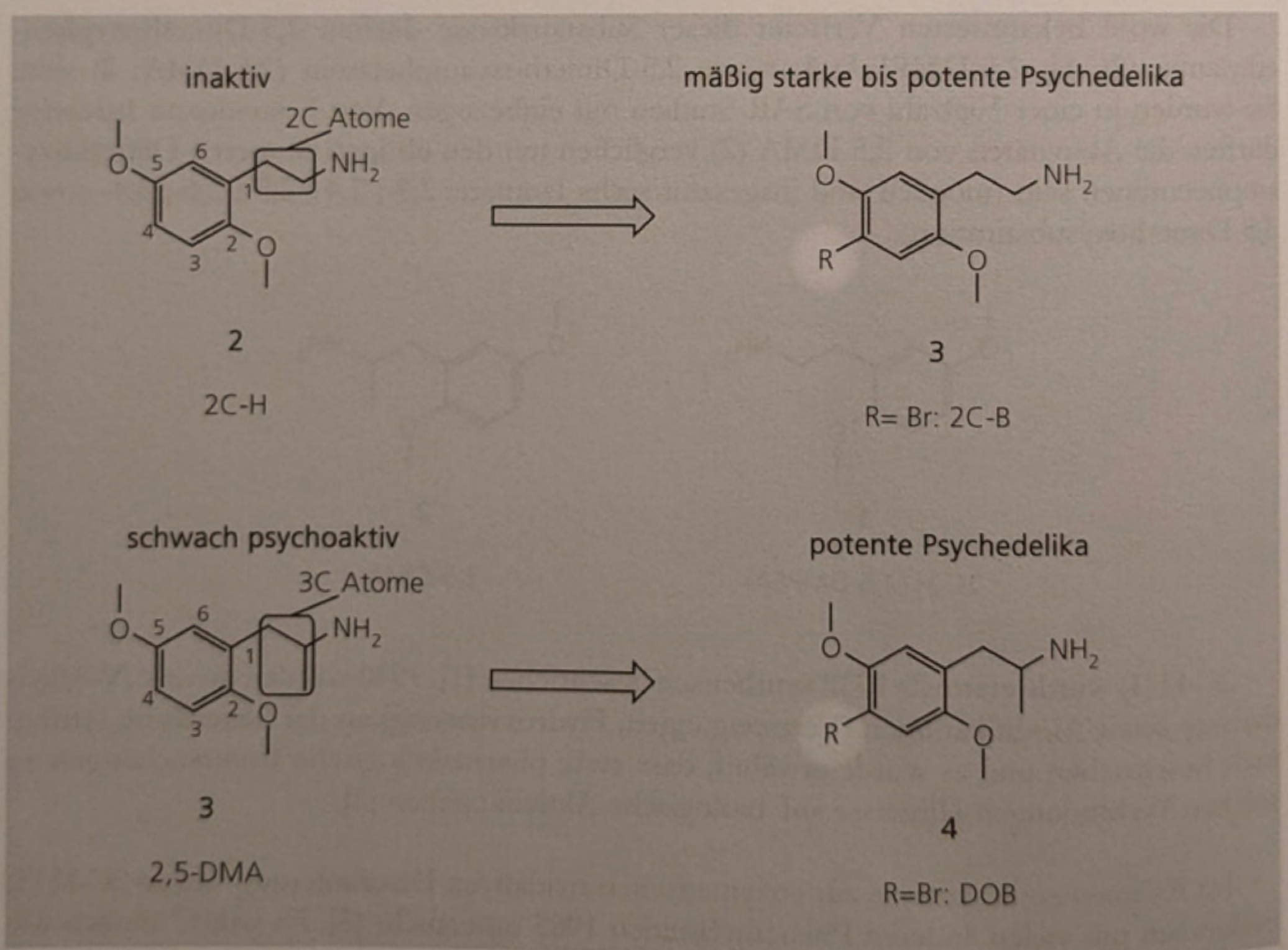


Abb. 1. Durch das Anbringen eines kleinen, lipophilen 4-Substituenten in 2,5-Dimethoxyphenethylamin (**2**) oder 2,5-Dimethoxyamphetamin (**3**) erhöhen sich nicht nur die Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten, sondern die hervorgehenden Verbindungen können potente Psychedelika sein.

struktur, Definitionen siehe Kapitel 8.5.2). Erstere sind generell weniger stabil gegenüber oxidativer Desaminierung und weniger lipophil, aber auch die intrinsische Aktivität am Rezeptor ist tiefer (Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate siehe Kapitel 8.5.15). Die Tatsache, dass bereits 2,5-Dimethoxyamphetamin (**2**) nur schwach psychotrop ist, und die 2C-Struktur sowie die geringen Rezeptoraffinitäten untermauern die Annahme, dass 2C-H (**1**) im Menschen keine psychotropen Effekte erzeugt.

Die Verbindungen 2C-H (**1**) und 2,5-DMA (**2**) sind wertvolle Präkursoren, die durch elektrophile Substitution in der 4-Position (z. B. mit Brom, Iod, Chlor, Alkyl etc.) Zugang zu einer Reihe von potenten Liganden an den Serotonin 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren erlauben.

Das 3C-Homolog 2,5-Dimethoxyamphetamin (2,5-DMA; **2**) wurde erstmals 1940 von *Baltzly* und *Buck* in einer Arbeit über diverse Derivate von 2C-H (**1**) synthetisch beschrieben [2]. Vorangetrieben wurde ihre Arbeit dadurch, dass erste pharmakologische Untersuchungen zu Verbindungen mit einer 2,5-Dimethoxysubstitution Hinweise auf biologische Aktivität lieferten. Die letale Dosis von **2** in Mäusen (i.p.) wurde auf LD_{50}= 135mg/kg bestimmt [5].

Benington und *Morin* testeten 2,5-DMA (**2**) auf die Fähigkeit, radioaktiv markiertes Norepinephrin (NE) aus Mäuseherz freizusetzen [6]. Es war diesbezüglich inaktiv. In Kaninchen vermochte 2,5-DMA (**2**) eine deutlich schwächere Hyperthermie als potente Psychedelika wie DOB (**4**) oder DOM (**5**) zu erzeugen, und die Effekte auf das EEG in Katzen sowie das Verhalten von Ratten deuten eher auf Verwandtschaft mit Amphetamin hin [7]. Die von psychedelisch wirkenden Verbindungen des Typs Phenylalkylamin erzeugte Hyperthermie steht allgemein in recht guter Korrelation mit der Wirkpotenz im Menschen [7].

In einer Drug-Discrimination-Studie zeigte die Gruppe von *Glennon*, dass (±)-2,5-DMA (**2**, ED_{50}= 2.42mg/kg) in mit 5-Methoxy-*N*,*N*-Dimethyltryptamin (5-MeO-DMT; **34**, ein Psychedelikum der Tryptaminklasse. ED_{50}= 3.0mg/kg) trainierten Ratten voll substituierte [8]. Auch für das Psychedelikum DOM (**5**; racemisch, ED_{50}= 0.44mg/kg) vermochte es vollumfänglich mit einem ED_{50}= 5.51mg/kg in Ratten zu substituieren [9] [10] [11]. Es stellte sich heraus, dass nur das (-)-*R*-2,5-DMA für die Substitution verantwortlich ist; Es zeigte einen ED_{50} von 3.25mg/kg und das (+)-*S*-2,5-DMA vermochte nicht einmal partiell zu substituieren [9].

Glennon, *Young* und *Hauck* untersuchten weiter die Fähigkeit von racemischem **2** sowie vom (+)-*S*-Enantiomer, in amphetamintrainierten Ratten für (+)-*S*-Amphetamin (1.0mg/kg) zu substituieren [12]. Das Racemat **2** vermochte nur partiell zu substituieren, das (+)-*S*-Enantiomer war völlig wirkungslos. Das *N*-Methyl-2,5-DMA war ebenfalls wirkungslos. Weiter ist zu erwähnen, dass 2,5-DMA (**2**) die motorische Aktivität von Mäusen bei einer Dosierung von 4mg/kg zu erhöhen vermochte [13].

Die Gruppe von *Reyes-Parada* untersuchten diverse Amphetaminderivate auf die Fähigkeit hin, Monoaminoxidase A und B zu hemmen [14]. 2,5-DMA (**2**) zeigte im Vergleich zu den beiden Isomeren 3,4-Dimethoxyamphetamin (IC_{50} = 20μM) und 2,4-Dimethoxyamphetamin (IC_{50}= 0.6μM) eine äußerst schwache Inhibition der MAO-A (IC_{50} > 100μM).

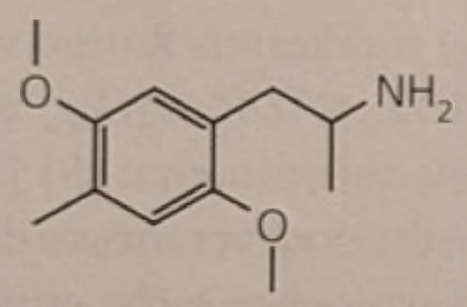
2,5-DMA (**2**) wurde im Menschen bisher nur spärlich untersucht. Es gibt aber Hinweise, dass es bei einer Dosierung von 80–160mg rund 6–8 Stunden eine Wirkung entfaltet [15]. Diese scheint eher unangenehmer Natur zu sein, denn es wurde primär von einer physischen Stimulation berichtet, begleitet von Tremor und kardiovaskulären Nebenwirkungen. Psychedelische oder sensorische Wirkungen wurden nicht erwähnt.

Vergleicht man diese Umschreibungen mit den *In-vitro-* und *In-vivo*-Daten, so lassen sich einige Parallelen erkennen. Die Diskriminationsstudien ergeben für 2,5-DMA (**2**) eine zu DOM (**5**) rund 12-mal schwächere Wirkung [9]. Die Bindungsaffinitäten am 5-HT_{2A}-Rezeptor von 2,5-DMA (**2**) sind im Vergleich zu DOB (**4**) rund 150-mal tiefer [4]. Die für eine im Menschen durchschnittliche Dosis beträgt für DOM (**5**) 3–10mg, für DOB (**4**) 1–3mg und für 2,5-DMA (**2**) 80–160mg [16] [17]. Die Dosierungen reflektieren die *In-vitro-* sowie *In-vivo*-Daten durchaus.

Es wurde herausgefunden, dass das Verlängern der Seitenkette in DOM (**5**) zu einer α-Ethylgruppe mit einer drastischen Änderung der psychoaktiven Wirkung einhergeht (DOM: 3–10mg, Wirkdauer 14–20h, klassisches Psychedelikum). So erwies sich das Derivat **6** (ARIADNE, Dimoxamin oder auch BL-3912 bezeichnet, siehe auch Kapitel 8.5.24) als andersartig und zeigte keine Stimulation oder psychedelische Eigenschaften [16]. Trotzdem entfaltet es eine eigene Wirkung im Menschen, und so wurde es zusammen mit anderen α-ethylanalogen Verbindungen auf biologische Aktivitäten untersucht [16] [18].

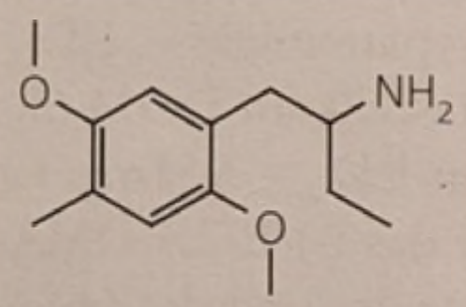
Das α-Ethylhomologe von 2C-H (**1**) trägt den Namen 4C-H (sowie 2,5-DMB; **7**) und wurde ebenfalls untersucht (Verhalten von Katzen) [18]. Es ist allerdings stark anzunehmen, dass es im Menschen frei von einer psychoaktiven Verbindung ist. Gründe hierfür liegen darin, dass bereits beim Homologisieren der Seitenkette von potenten Psychedelika wie DOM (**5**) die Wirkung drastisch abnimmt und zudem 2,5-DMA (**2**) auch eine sehr schwache Aktivität im Menschen zeigt.

4C-H (**7**) wurde zusammen mit 2,5-Dimethoxyamphetamin (**2**) und 2,5-Dimethoxyphenethylamin (**1**) mit massenspektrometrischer Analytik für forensische Zwecke charakterisiert [19].



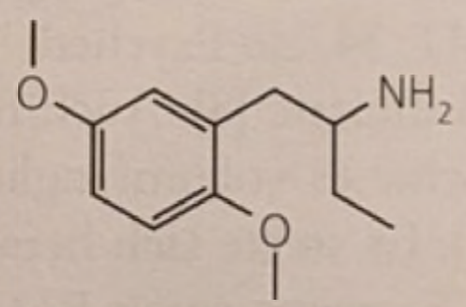
5

DOM



6

Ariadne



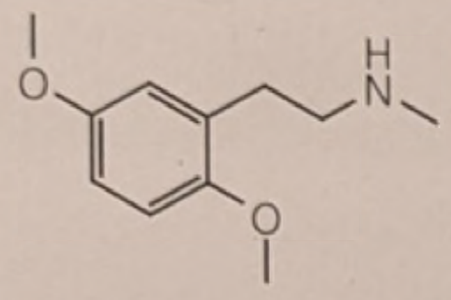
7

4C-H
(3,5-DMB)

7.3.2. *N*-Alkylierungen

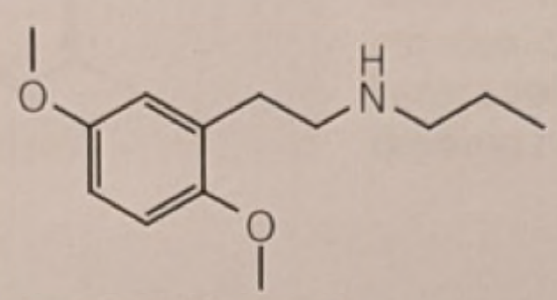
Von Interesse war, wie sich eine *N*-Alkylierung bei Phenethylaminderivaten auf die pharmakologischen Eigenschaften auswirkt. Bei denjenigen mit psychedelischer Wirkung (mediiert durch agonistische Interaktion am 5-HT_{2A} Rezeptor) erwies sich eine *N*-Alkylierung der Wirkung in Menschen stark abträglich [16], was sich auch in den Bindungsaffinitäten widerspiegelte [20] (siehe Kapitel 8.5.26). Die Verbindungen 2C-H (**1**, K_i= 2.82μM) sowie 2,5-DMA (**2**, K_i= 4.72μM, Tabelle 2, Kapitel 7.3.4) zeigten ohnehin schon tiefe Affinitäten an 5-HT_2-Rezeptoren, und deren *N*,*N*-Dimethylanaloga waren noch weniger affin [21] [22]. Auch das *N*-Propylderivat von 2,5-DMA (**2**) erwies sich mit einem K_i= 25.6μM rund fünfmal weniger affin als 2,5-DMA (**2**) [23].

Nun sind *Pertz* et al. 1999 sowie *Elz* et al. 2002 einer vorangehenden Arbeit von *Glennon* et al. [20] gefolgt und haben detaillierter gezeigt, dass das Anbringen eines *N*-Benzylrests an bereits 5-HT_2-affinen Phenylalkylaminen eine deutliche Steigerung der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität mit sich bringt [24] [25]. Dieser interessante Fakt motivierte die Gruppe von *Nichols* zu weiteren Untersuchungen zur Validierung der Topologie des 5-HT_{2A}-Rezeptorhomologiemodells [26]. Dabei beschrieben sind auch die 2,5-Dimethoxyphenethylamine **8**-**12** (siehe auch Kapitel 8.5.26 für weitere Ausführungen).



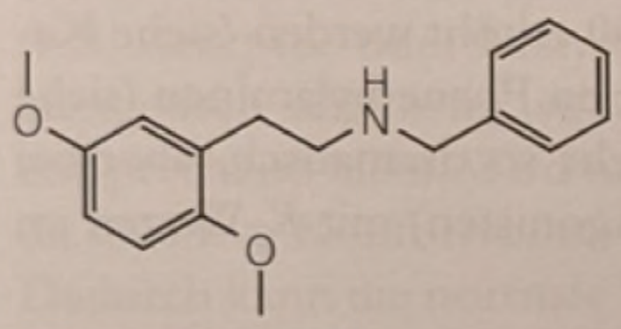
8

25H-NMe



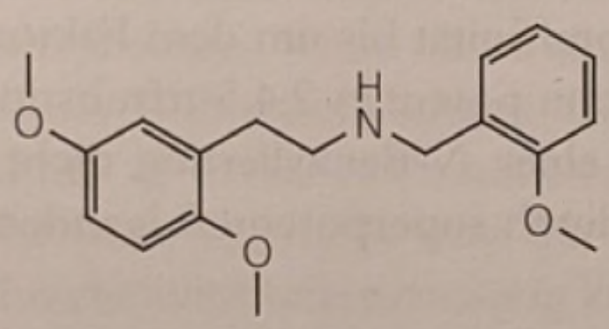
9

25H-NPr



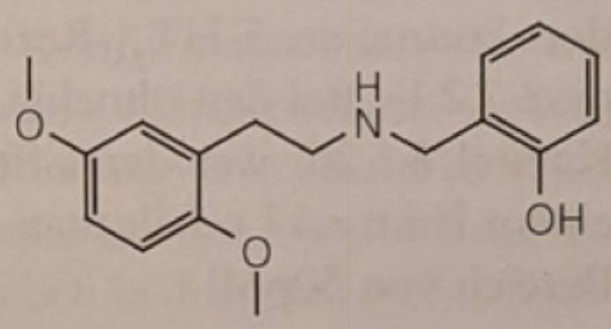
10

25H-NB



11

25H-NBOMe



12

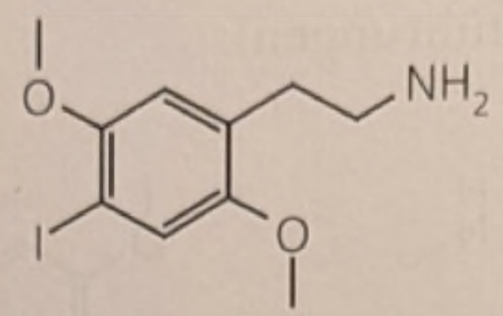
25H-NBOH

Vergleicht man nun die K_i-Werte (Tabelle 1), so lässt sich erkennen, welchen dramatischen Einfluss die Alkylierung zur Folge haben kann. Es bestätigte sich, dass einfache Alkylketten zu einer Abschwächung der Affinität führen und das Verwenden von Benzylresten ein enormer Gewinn bezüglich der Affinität darstellt [26]. So zeigt die Substanz **11** im Vergleich zu der Muttersubstanz 2C-H (**1**) eine rund 190-mal höhere Affinität (r5HT_{2A}).

Tabelle 1. Fähigkeit verschiedener 2,5-Dimethoxyphenethylamine, (±)-[^{125}I]DOI von Ratten- sowie Human-5-HT_{2A}-Rezeptoren zu verdrängen [26].

Substanz	*N*-Substituent	r5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)	h5-HT_{2C} K_i [^{125}I]DOI (nM)
1 (2C-H)	-	227	377
8 (25H-NMe)	Methyl	1286	1907
9 (25H-NPr)	Propyl	734	1295
10 (25H-NB)	Benzyl	17.5	68.1
11 (25H-NBOMe)	o-MeO-benzyl	1.19	2.83
12 (25H-NBOH)	o-OH-Benzyl	2.76	3.73
13 (2C-I)	-	0.62	0.73

Dies ist insofern beachtenswert, als lange die Meinung herrschte, dass Phenethylamine jeweils durch Substitution am Stickstoff viel weniger affin zum 5-HT_{2A}-Rezeptor sind. Zudem ist es beachtlich, dass die Verbindungen **10**-**12** trotz Fehlen eines Substituenten in Position 4 in Bereiche der Affinität gelangen, die sonst nur von 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen wie z. B. 2C-I (**13**) erreicht oder unterschritten werden (Tabelle 1).



13

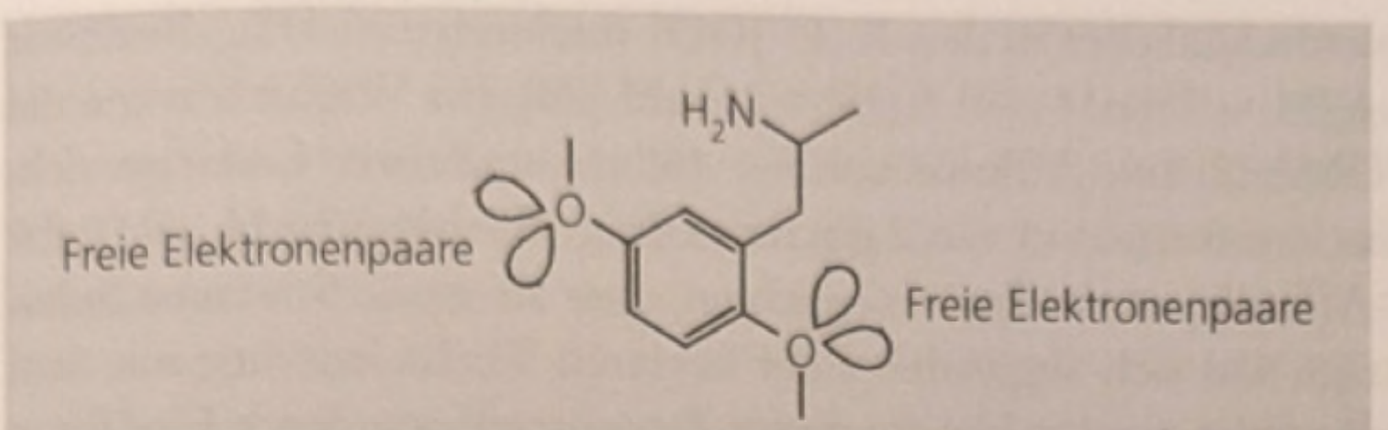
2C-I

Dasselbe Phänomen wurde auch für die 2,4-disubstituierten Phenethylamine beobachtet; dort konnte die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität bis um dem Faktor 200 erhöht werden (siehe Kapitel 7.2.1). Bei den ohnehin schon potenten 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen (siehe Kapitel 8.5.26) war der Effekt einer *N*-Benzylierung nicht mehr so dramatisch, aber bei einem Faktor 17 erhält man dadurch superpotente Liganden (Agonisten) mit K_i-Werten im Bereich von 50pM!

7.3.3. Rigidisierungen der 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine

Obwohl einige der folgenden Substanzen eigentlich Tri- und Tetrasubstitution tragen, sollen sie hier aus Analogiegründen erläutert werden. Sie sind zwar oft als synthetische Intermediate zur Herstellung ihrer den trisubstituierten potenten Phenylalkylaminen analogen Verbindungen beschrieben, wurden aber oftmals auch auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht. Sie dienten zur Aufklärung der aktiven Konformation von Phenylalkylaminen am Serotonin 5-HT_{2A}- und auch 5-HT_{2C}-Rezeptor sowie zur Erforschung der Frage, ob es durch strukturelle Modifikationen möglich wird, eine Selektivität zwischen den beiden Rezeptorsubtypen zu erhalten. Es sei dazu auch auf das ausführliche Kapitel 8.5.27 verwiesen.

Nachdem man eine Vielzahl an potenten 5-HT_2-Rezeptorliganden mit Phenethylamin-Struktur und einer Trisubstitution am Aromaten gefunden hatte, wovon sehr viele sich als psychedelisch wirksam erwiesen, stellte man sich zunehmend den Fragen, welche die Orientierung der MeO-Gruppen und deren Lone-pair-Elektronen betreffen. Klar war bis ins Jahr 1986, dass die Arylsubstituenten für optimale Aktivität in der 2- und 5-Position liegen und diese jeweils mit einer Methoxygruppe besetzt sein müssen. Für eine Interaktion zwischen einem Wirkstoff und einem Target sind z. B. *Van-der-Waals*-Bindungen, Wasserstoffbrücken, π-Stacking, hydrophobe Wechselwirkungen oder in manchen Fällen gar kovalente Bindungen verantwortlich. In 2,5-Dimethoxyamphetamin (**2**) bieten sich nebst der Aminogruppe die Lone-pair-Elektronen der MeO-Gruppen zum Bilden von Wasserstoffbrücken an (Abb. 2):



2

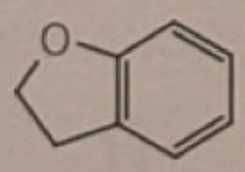
2,5-DMA

Abb. 2. Den freien Elektronenpaaren (Lone-pair-Elektronen) der 2,5-Dimethoxygruppen von Phenethylaminen kommt bei der Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine große Bedeutung zu.

Oft hat sich gezeigt, dass bei biologisch aktiven Molekülen durch Rigidisierung der chemischen Struktur die Affinität zum Zielrezeptor erhöht werden kann. Flexible Strukturen können durch ihre freie Drehbarkeit sehr unterschiedliche Konformationen annehmen, wovon aber möglicherweise nur sehr wenige der aktiven Konformation am Target (z.B. Rezeptor oder Enzym) entsprechen. Wenn diese aktive Konformation sterisch und energetisch ungünstig ist, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Konformation vorliegt entsprechend klein. Wird nun durch chemisches Fixieren von Bindungen in einem Molekül diese aktive Konformation stabilisiert, so erhöht man die Anzahl der „aktiven" Moleküle. Dadurch kann die normale Wahrscheinlichkeitsverteilung künstlich in die gewünschte Richtung getrieben werden.

7.3.3.1. Rigidisierung der Methoxygruppen

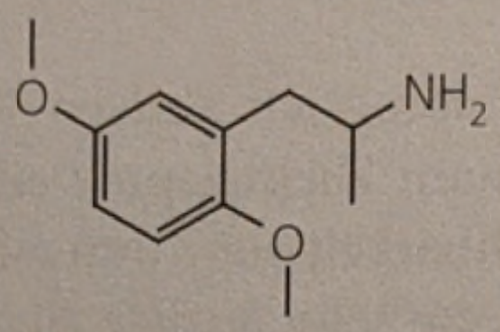
Nun kam die Frage auf, ob eine Anbindung einer oder beider MeO-Gruppen die aktive Konformation der 2,5-Dimethoxygruppen mimetisieren kann. So bot sich zunächst ein 2,3-Dihydrobenzofuran-System an:



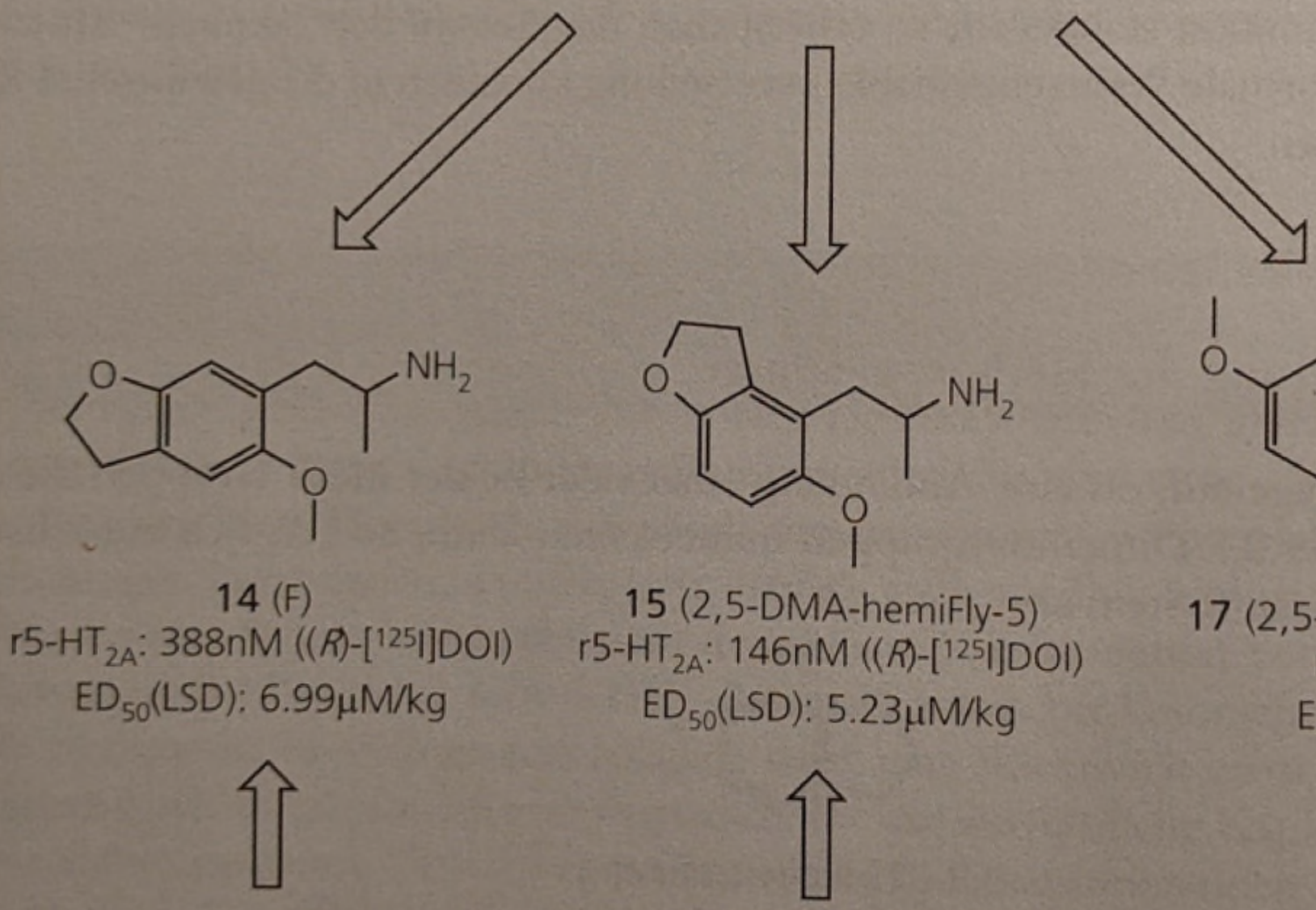
2,3-Dihydrobenzofuran

Die Substanz **14** kann als Analog zum potenten Psychedelikum DOM (**5**) betrachtet werden. Formell betrachtet wurde die 4-Methylgruppe mit der 5-MeO-Gruppe verbunden. In LSD-trainierten Ratten erwies sie sich als nur wenig potent; sie substituierte mit einem knapp zehnmal höheren ED_{50}-Wert (6.99μM/kg) als DOM (**5**; 0.89μM/kg) [27]. In Verbindung **15** (ED_{50} = 5.23μM/kg) wurde die 5-MeO-Gruppe an die 6-Position angebunden [28]. Während Verbindung **14** den, für hohe Affinität wichtigen 4-Substituenten gewissermaßen noch trägt, weist Substanz **15** diesen nicht auf. Trotzdem zeigt **15** einen etwas tieferen ED_{50}-Wert und ist somit leicht potenter als Verbindung **14** (Abb. 3).

Dies widerspiegelt sich noch deutlicher in den *R*-[I^{125}]DOI markierten r5-HT$_{2A}$-Rezeptor Affinitäten: K_i(**5**)= 18.6nM, K_i(**14**)= 388nM und K_i(**15**)= 146nM [28]. Im Vergleich zeigte die flexible Muttersubstanz 2,5-DMA (**2**) eine Affinität von K_i= 465nM, und damit bestätigte sich, dass die Substanz **15** die aktive Konformation von **2** gut mimetisiert. Verbindung **14** zeigt zwar ebenfalls eine leicht höhere Affinität, es ist aber zu beachten, dass sie zusätzlich einen Substituenten in der 4-Position trägt, was sich zugunsten einer besseren Wechselwirkung mit dem Rezeptor auswirkt (Abb. 3). Bestätigt werden konnte dieser Zusammenhang durch Einführen eines Substituenten in die 4-Position von Substanz **15**: So zeigte Substanz **16** eine beachtliche Bindungskonstante von K_i(**16**)= 3.1nM und ist somit sechsmal affiner als DOM (**5**).



2 (2,5-DMA)
r5-HT$_{2A}$: 465nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): partielle Subst.



14 (F)
r5-HT$_{2A}$: 388nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): 6.99µM/kg

15 (2,5-DMA-hemiFly-5)
r5-HT$_{2A}$: 146nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): 5.23µM/kg

17 (2,5-DMA-hemiFly-2)
r5-HT$_{2A}$: -
ED$_{50}$(LSD): -

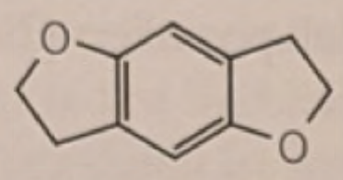
5 (DOM)
r5-HT$_{2A}$: 18.6nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): 0.89µM/kg

16 (DOB-hemiFly-5)
r5-HT$_{2A}$: 3.1nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): 0.57µM/kg

Abb. 3. Einfluss des Rigidisierens der MeO-Gruppen von 2,5-DMA (**2**) auf die Affinitäten zum 5-HT$_{2A}$-Rezeptor sowie auf die Fähigkeit der Substanzen, in LSD-trainierten Ratten zu substituieren [27, 28].

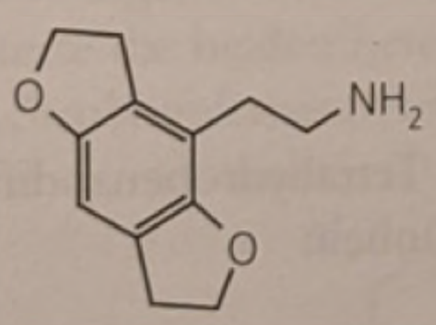
Die Methoxygruppe in 2-Position von 2,5-DMA (**2**) wurde ebenfalls in ein Dihydrobenzofuransystem eingebunden (Substanz **17**); und die entsprechende 4-Iodo-Derivatisierung führte ebenso zu einem potenten 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptor Agonist [29] (siehe Kapitel 8.5.27.2). Auch hier zeigte sich demnach, dass das Rigidisieren der 2-MeO-Gruppe die Bindungsorientierung gut zu mimetisieren vermag.

Als nun bekannt war, dass durch das Einbinden einer der beiden MeO-Gruppen in ein Dihydrobenzofuransystem potente Liganden am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor zugänglich sind, musste die Vermutung geklärt werden, ob das simultane Einbringen beider MeO-Gruppen in ein Tetrahydrobenzodifuransystem zu einem zusätzlichen Gewinn an Affinität und *In-vivo*-Aktivität führt:



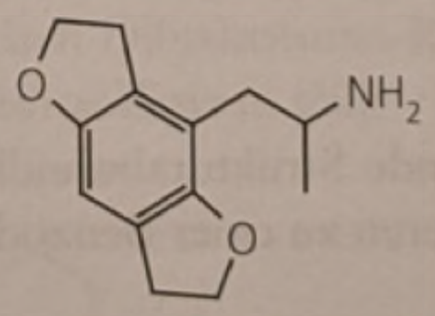
2,3,6,7-Tetrahydrobenzo-
[1,2-*b*:4,5-*b*']difuran

Mit Verbindungen des Typs **18** und **19** sowie ihren 4-substituierten Analoga (siehe Kapitel 8.5.27.2) bestätigte die Gruppe von *Nichols* schließlich, dass durch diese strukturelle Modifikation die Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor (sowie 5-HT_{2C}) im Vergleich zu 2,5-DMA (**2**) ebenfalls erhöht ist. Die Bindungskonstanten betragen für **18** K_i= 2300nM und für **19** K_i= 2010nM [29], für 2,5-DMA (**2**) liegt der Wert bei K_i= 4720nM [4] (Achtung: [^{3}H]Ketanserin markiert, 5-HT_{2A}-Rezeptoren von Ratten. Die Verbindungen **14**-**16** wurden mit *R*-[I^{125}]DOI markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren von Ratten gemessen. Dies führt zu nicht direkt vergleichbaren Werten zwischen **14**-**16** und **18**-**19**). An [^{3}H]DOB markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte zeigte *R*-**19** ein K_i= 54.4nM, (*S*)-**19** ein K_i= 227nM und *R*-2,5-DMA (**2**) ein K_i= 2340nM [30].



18

2C-H-FLY



19

H-FLY

Ein interessanter Fakt ist, dass nur 2C-H-FLY (**18**) in LSD-trainierten Ratten zu substituieren vermochte [29]. Der ED_{50} liegt mit einem Wert von 1.43mmol/kg nahezu im Bereich des potenten Psychedelikums DOB (**4**, R=Br; ED_{50}= 1.12mmol/kg). Die Substanz H-FLY (**19**) erzeugte in der Drug-Discrimination nur eine partielle Substitution. Dies ist insofern erstaunlich, da für gewöhnlich Substanzen mit einer α-Methylgruppe (=Phenylisopropylamine oder Amphetamine) *in vivo* aufgrund der erhöhten metabolischen Stabilität, der größeren Li-

pophilie sowie der höheren intrinsischen Aktivität am Rezeptor potenter als die entsprechenden Phenethylamine sind. Streng genommen wurde diese SAR jedoch nur bei den analogen, zusätzlich in 4-Position substituierten Phenylalkylaminen festgestellt, und daher zeigen sich hier möglicherweise Differenzen.

Das Anbringen von Substituenten in der 4-Position von **18** und **19** führte zu potenten Liganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor, die Bindungskonstanten im Bereich von DOB aufweisen, jedoch ist deren *In-vivo*-Aktivität enorm gesteigert (Gründe und weitere Erklärungen siehe Kapitel 8.5.27.2) [29] [30].

Nun war also geklärt, dass gleichzeitig beide MeO-Gruppen rigidisiert werden dürfen, um eine hohe Affinität zu erlangen. Beide MeO-Gruppen liegen idealerweise in einer Ebene zum Benzenring, und die Ausrichtung der Lone-pair-Elektronen war dadurch geklärt. Daraus wurde das folgende Bindungsmodell postuliert [29] (Abb. 4):

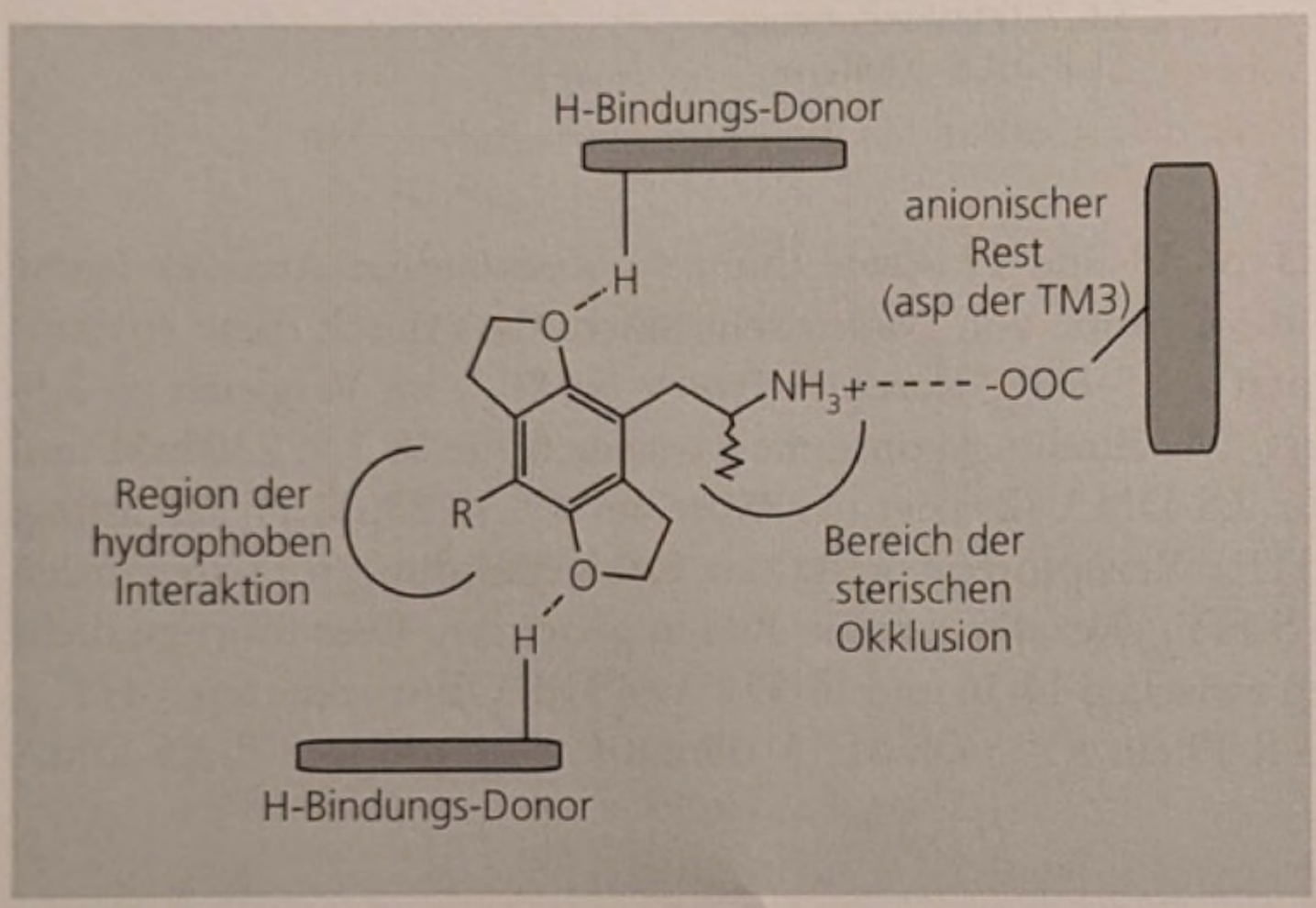
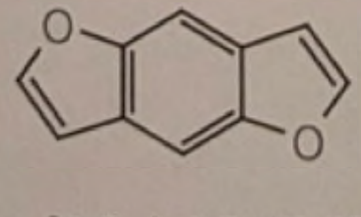


Abb. 4. Vereinfachtes, postuliertes Bindungsmodell für Phenethylaminliganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor [29].

Eine darauffolgende Strukturabwandlung der Tetrahydrobenzodifuranstruktur war das komplette Aromatisieren zu einer Benzodifuran-Einheit:



Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']difuran

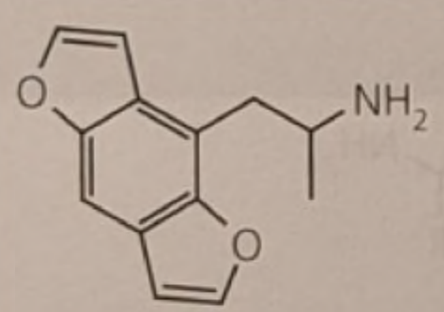
Die Gruppe von *Nichols* zeigte, dass Phenylalkylamine mit diesem Strukturelement verglichen mit den Tetrahydrobenzodifuranderivaten nochmals eine erheblich höhere Bindungsaffinität aufweisen und deren *In-vivo*-Aktivität ebenfalls gesteigert ist (siehe Kapitel 8.5.27.2) [31] [30]. Untersucht wurde ferner das 4-unsubstituierte Benzodifuranylethylamin **20** (H-DFLY)

[30]. Dessen Enantiomere *R*-**20** und *S*-**20** zeigten an [^{3}H]DOB markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren der Ratte Bindungskonstanten von K_i= 1.5nM respektive K_i= 37.9nM [30]. Somit binden sie um den Faktor 36 respektive 6 potenter verglichen mit den Enantiomeren der nicht-aromatisierten Verbindung **19**.

Nichols et al. geben als mögliche Erklärung an, dass einerseits die erhöhte Lipophilie eine bessere Interaktion mit der hydrophoben Region des Rezeptors zulässt, und andererseits die erweiterte Aromatizität in **20** verglichen mit **19** die Interaktion mit dem Rezeptor durch bevorzugtes π-stacking fördert [30] [31]. Obwohl die Wasserstoffbrücken-Akzeptoren im Furansystem schwächer sind, scheint das Benzodifuransystem sich vorzüglich für eine Interaktion zu eignen. Die intrinsische Aktivität blieb größtenteils unverändert.

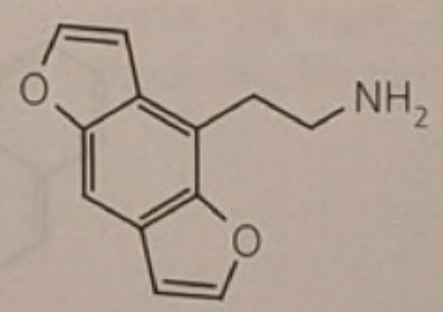
Obwohl die Substanz **20** keinen 4-Substituenten aufweist, zeigt das *R*-Enantiomer eine Bindungskonstante, die mit DOB (**4**), einem der potentesten psychedelischen Amphetamine, vergleichbar ist. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass *R*-**20** eine eher tiefe funktionelle Potenz aufweist. Die äußerst potenten *In-vivo*-Verbindungen mit einem 4-Substituenten sind im Kapitel 8.5.27.2 beschrieben. Zu erwähnen ist weiter, dass die Enantiomere von **19** und **20** im Vergleich zu ihren direkten 4-substituierten Analoga eine höhere Enantioselektivität am Rezeptor zeigten [30].

Das 2C-H-DFLY (**21**) wurde bis anhin in der Literatur nicht erwähnt.



20

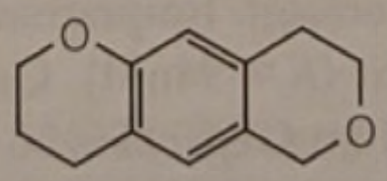
H-DFLY



21

2C-H-DFLY

Es stellte sich die Frage, was mit einer Ring-Homologisierung bewirkt werden kann. *Whiteside* et al. erweiterte die beiden heterocyclischen Dihydrofuran-Ringe und untersuchte Substanzen mit dem Strukturelement Hexahydrobenzodipyran [32]:

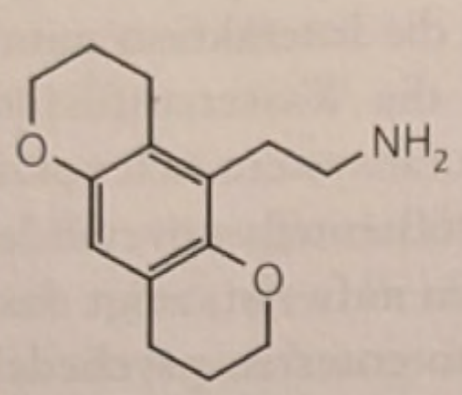


2,3,4,7,8,9-Hexahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*']pyran

Die beiden Substanzen 2C-H-MOTH (**22**) und H-MOTH (**23**) dienten als Intermediate zur Herstellung und biologischen Untersuchung ihrer 4-substituierten Analoga; es ist nur die Synthese beschrieben [32]. Die 4-bromsubstituierten Analoga von **22** und **23** erwiesen sich in Diskriminationsstudien und in ihren Affinitäten am 5-HT$_{2A}$-Rezeptor zwar weniger potent als ihre direkten Tetrahydrobenzodifuran-Gegenspieler, jedoch lagen sie mit ihren Werten immer noch im Bereich der potentesten nicht-rigiden Phenethylamine (siehe Kapitel 8.5.27.2).

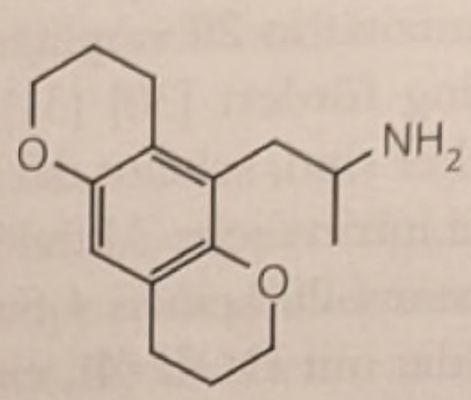
Offenbar scheinen die Bindungsregionen der Sauerstoff-Atome relativ tolerant gegenüber strukturellem Modifikationen zu sein, solange die Lone-pair-Elektronen der Alkoxygruppen durch Fixierung zur entsprechenden Ausrichtung wie in Abb. 4 gezwungen werden.

Dieser Fakt lässt neue Ideen aufkommen, und so sind eine Vielzahl von weiteren Modifikationen wie weitere Alkylreste oder auch *F*-Atome an den bestehenden Heterocyclen denkbar.



22

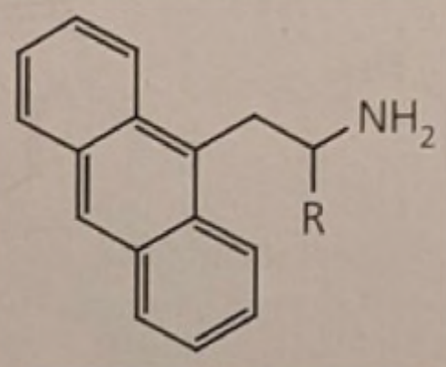
2C-H-MOTH



23

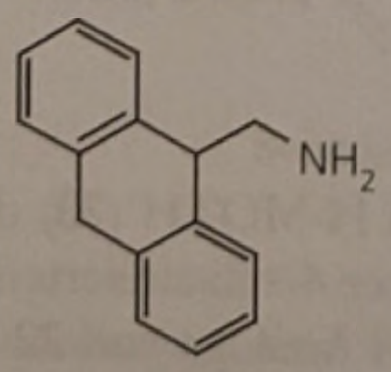
H-MOTH

Das Weglassen der Heteroatome und Bilden eines Anthracen-Systems ist eine weitere Modifikation, die untersucht wurde (ANTH-Verbindungen; siehe auch Kapitel 8.5.27.2):



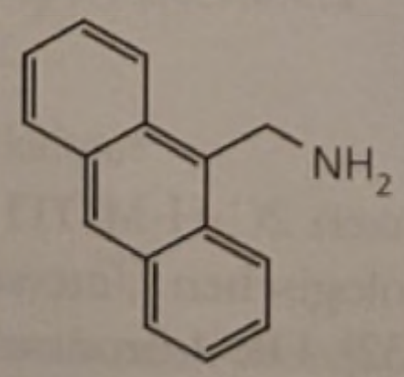
ANTH-Verbindungen

In dem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Gruppe von *Glennon* eine Vielzahl an AMDA-Derivaten auf ihre Bindungsfähigkeit am 5-HT_{2A}-Rezeptor untersuchte (siehe Kapitel 3.15) [33]. AMDA (**24**; K_i= 20nM, [^{3}H]Ketanserin markiert) stellt ein Strukturanalogon zu den Antidepressiva des Imipramin-Typs (= trizyklische Antidepressiva; TCA's, siehe Exkurs Antidepressiva) dar, deren biologisches Prinzip primär durch Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen erfolgt. Imipramin zeigt aber auch zum 5-HT_{2A}-Rezeptor eine nicht unwesentliche Affinität (K_i= 94nM). Gegenüber den Monoamin-5-HT- und NE-Transportern zeigte AMDA (**24**) im Gegensatz zu Imipramin keine Affinität.



24

AMDA



25

Durch die Entdeckung, dass AMDA (**24**) potent an den 5-HT_{2A}-Rezeptor bindet, wurde eine Vielzahl an strukturellen Analoga untersucht [33] (siehe Kapitel 3.15). Das komplett aromatisierte AMDA-Analogon **25** zeigte eine deutlich schwächere Bindungskonstante als AMDA (**24**) (K_i= 2300nM *vs.* 20nM) gegenüber dem 5-HT_{2A}-Rezeptor [33]. In AMDA (**24**) sind die beiden Aromaten zueinander gewinkelt, verursacht durch den Dihydro-1*H*-Benzen-Ring in der Mitte. Das aromatische Anthracen-System ist in **25** hingegen planar, was keine optimale Bindung mehr zulässt (Abb. 5) [33].

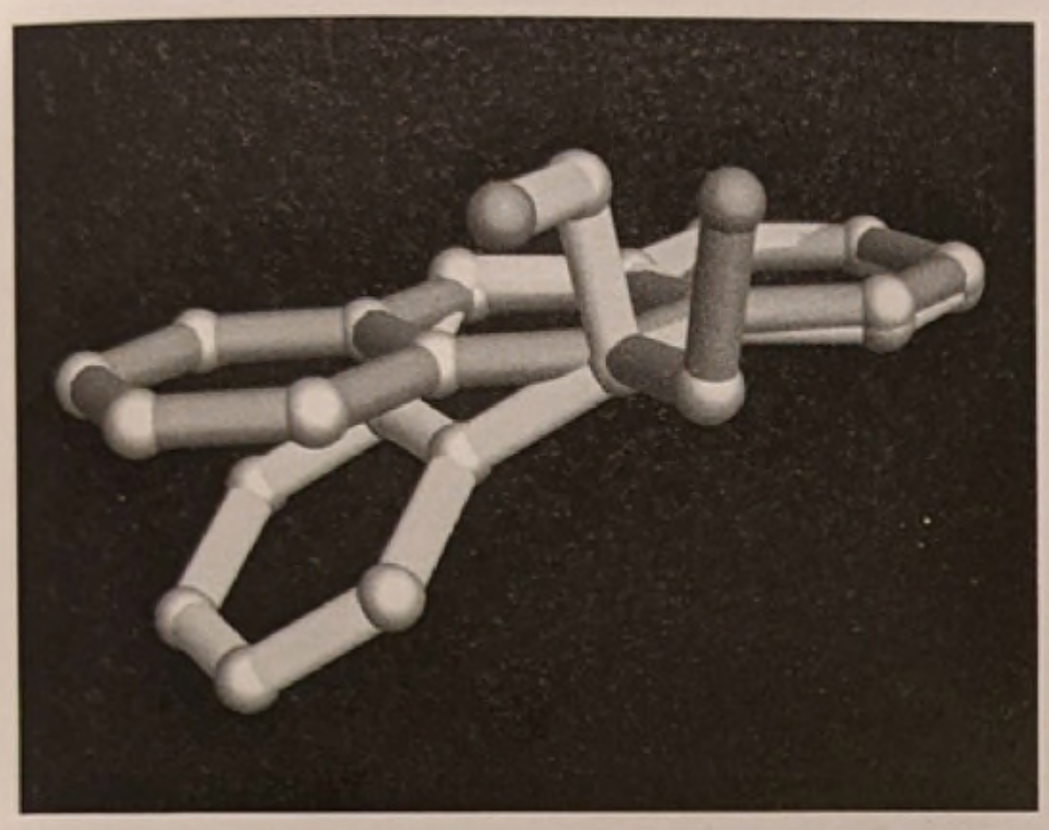


Abb. 5. Räumliche Anordnung des planaren Anthracen-Derivats **25** (dunkel) sowie des gewinkelten AMDA (**24**, hell). Optimiert mittels *Force-field*-Methode des Programms Moloc [109-111].

Die potenten DFLY-Verbindungen (siehe oben; z. B. Substanz **20**) weisen einen um eine C-Einheit längeren Spacer zwischen der aromatischen Einheit und der Aminogruppe auf als **25**. Nun stellte sich die Frage, ob ein strukturelles Verschmelzen der beiden Substanzen zu einer Steigerung der Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor führt (Substanzen 2C-H-ANTH (**26**) und **27**-**28**, Abb. 6). Die komplett aromatisierte Substanz **25** trägt zwar quasi den planaren, erweiterten Arylteil der FLY-Verbindungen, hat jedoch eine kürzere Seitenkette. Die am 5-HT_{2A}-Rezeptor hochaffinen Phenethylamine tragen alle zwei C-Atome zwischen dem Arylteil und der Aminogruppe. Es könnte nun sein, dass AMDA (**24**) durch die Anwinkelung der beiden Aryleinheiten die kürzere Seitenkette etwas zu kompensieren mag, die Gesamtgeometrie die notwendigen Bindungsstellen erreicht und so dennoch eine hohe Interaktion in der Bindungsregion am Rezeptor entsteht.

Trachsel und *Hadorn* stellten 2C-H-ANTH (**26**) her [34], und eine Bestimmung der K_i-Werte zeigte, dass 2C-H-ANTH (**26**; K_i= 337nM) [108] gegenüber dem [^{3}H]Ketanserin vorbeladenen h5-HT_{2A}-Rezeptor rund 7-mal affiner als **25** (K_i= 2300nM) [33] ist. Am [^{3}H]-Mesulergin markierten r5-HT_{2C}-Rezeptor zeigte **26** ein K_i= 19nM [108]. Es wird angenommen, dass diese Verbindung einen antagonistischen Bindungscharakter am 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweist (siehe Kapitel 8.5.27.2). Interessanterweise unterscheiden sich die Affinitäten von 2C-H-ANTH (**26**) und dem Dihydro-Analogon (**29**; K_i= 480nM) nur unwesentlich [33].

Von Interesse waren auch die in der Paraposition substituierten ANTH-Verbindungen (siehe Kapitel 8.5.27.2).

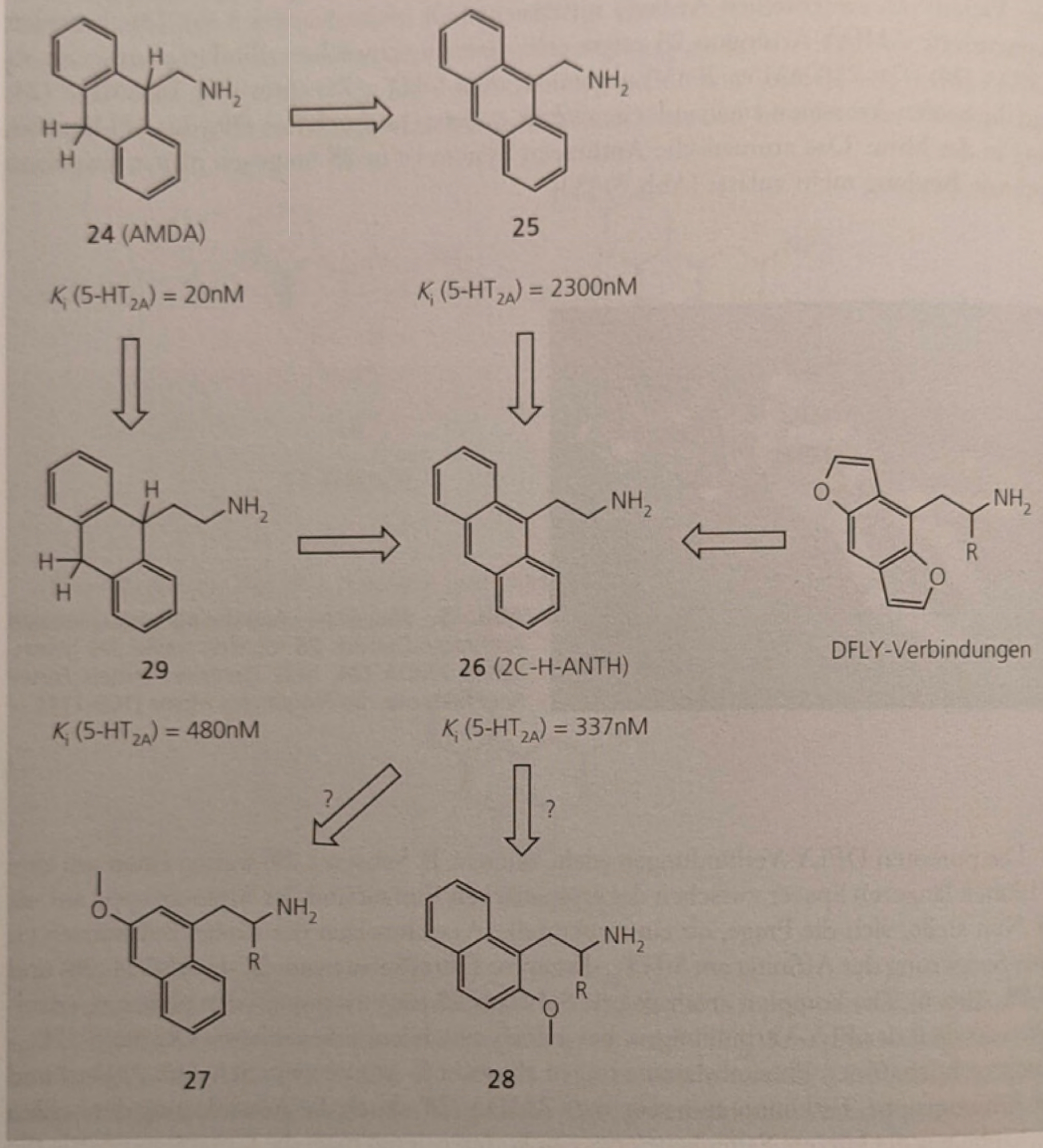
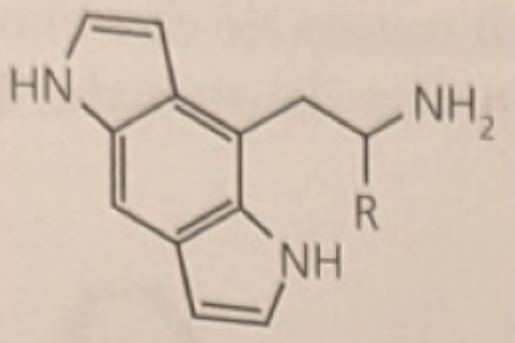
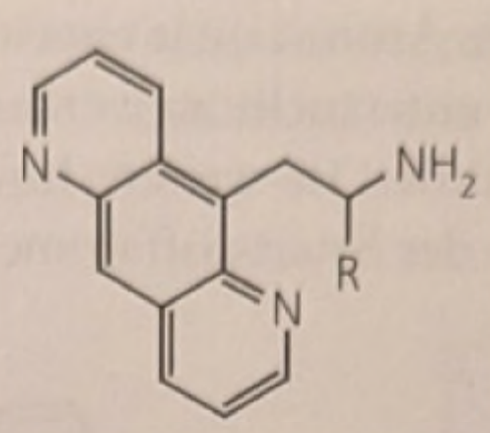


Abb. 6. Einfluss der Struktur diverser Anthracen- und Dihydroanthracenalkylamine auf die 5-HT_{2a}-Rezeptoraffinitäten.

Es gäbe noch eine große Anzahl an potenziell interessanten Verbindungen, so z. B. die Substanzen **30a**-**30b**. Die Substanzen des Typs **30a** tragen eine Indolstruktur, was insofern interessant ist, als sie ein neues Verschmelzen zwischen Phenethylaminen und Tryptaminen darstellen. Die Substanzen des Typs **30b** tragen in den zwei Pyridin-Strukturelementen zwar Heteroatome an den richtigen Stellen, haben aber, verglichen mit **30a** komplett andere Säure-Base-Eigenschaften, da Pyridinderivate im Gegensatz zu Indolen basischer Natur sind.



30a



30b

Obschon eine Vielzahl an Versuchen unternommen wurde, die Indolstruktur von Tryptaminderivaten oder LSD (**48**) in Deckung mit der Struktur von Phenylalkylaminen zu bringen (z. B. [13, 35, 36] zu dieser Thematik siehe auch Diskussion im Kapitel 8.5.27.1), wurden die folgenden Strukturen **31**-**33** (sowie deren *N*,*N*-Dialkylderivate) bisher nicht untersucht (Abb. 7). Dreht man deren Struktur, so ist leicht zu erkennen, dass diese sich mit den gut untersuchten Substanzen **14**, **15** und **17** decken (Abb. 3). Insbesondere dürften die 4-substituierten Analoga von **31** und **33** von Interesse sein. 5-MeO-DMT (**34**) ist ein Naturstoff mit psychedelischen Eigenschaften.

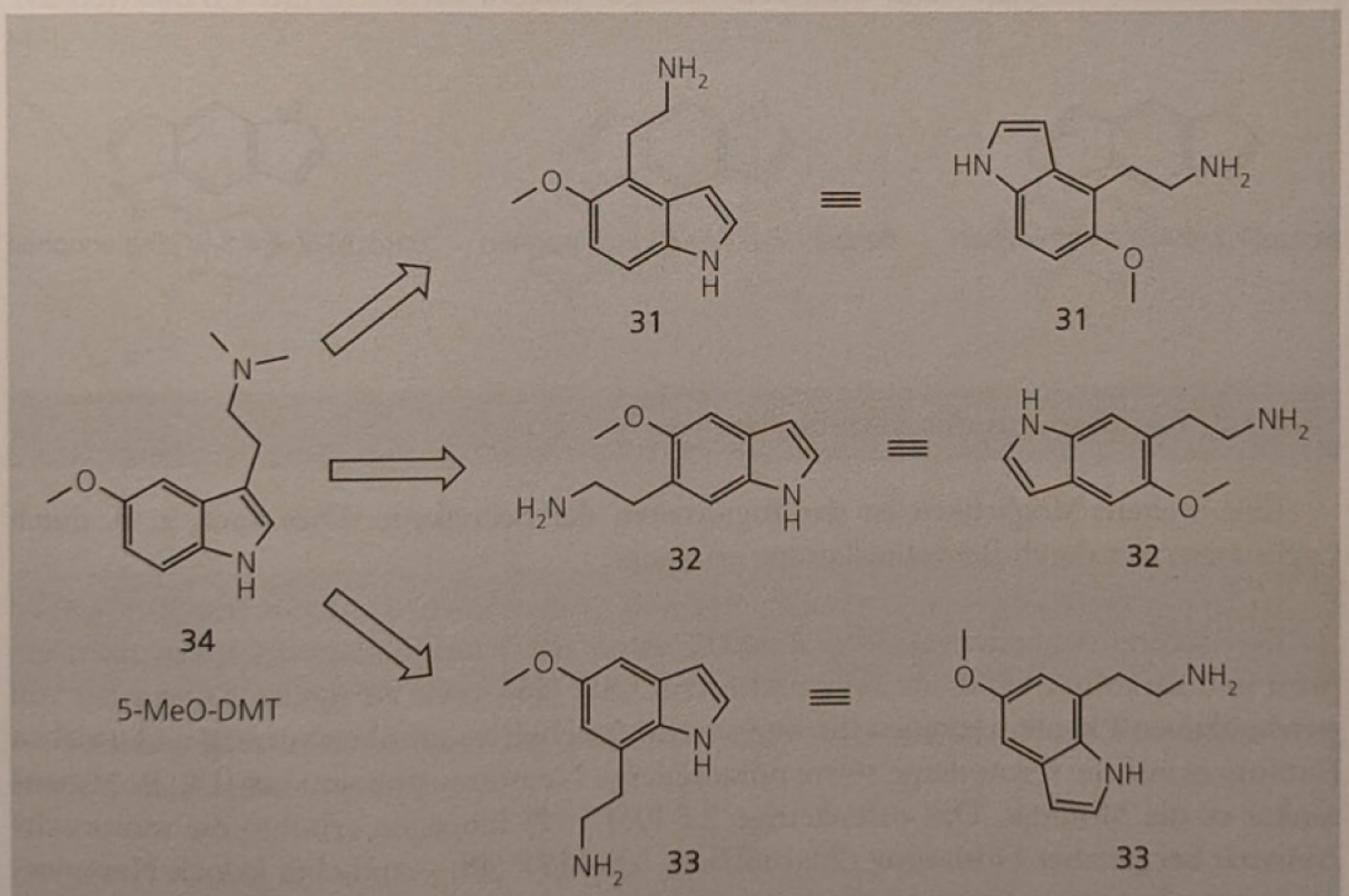
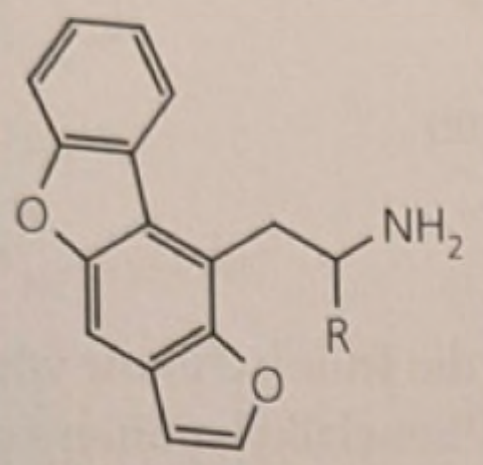
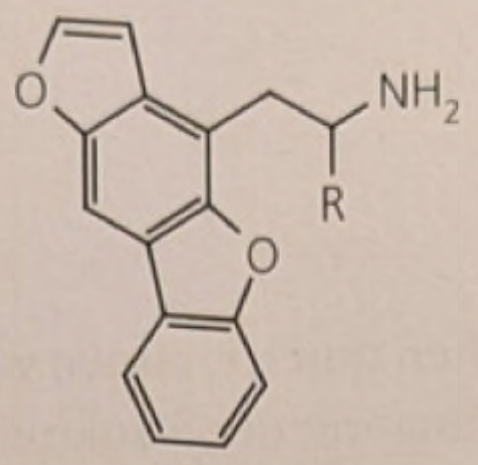


Abb. 7. Wie würden sich wohl Indolderivate als Benzofuranylalkylaminanaloga als 5-HT_{2A}-Liganden eignen (**31**-**33**, und **31** sowie **33** mit einem Para-Substituenten zur Ethylaminkette)?

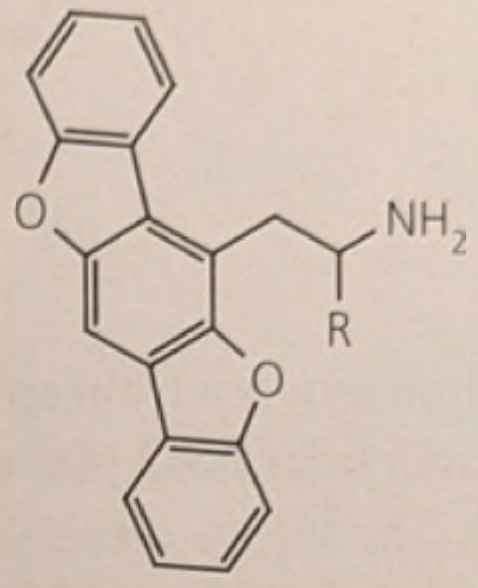
Auch die um ihre Aromatizität erweiterten Verbindungen **35**-**37** geben ihren Anreiz, einmal hergestellt und untersucht zu werden. Natürlich weisen sie eine enorme Lipophilie auf. Nichtsdestotrotz würden sie weitere Informationen über die sterische Toleranz im Bereich der Bindungsstellen der Sauerstoffatome liefern.



35

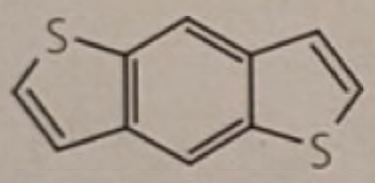


36

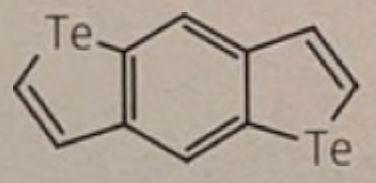


37

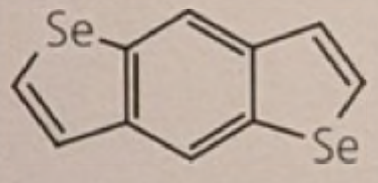
Zumindest die Synthesen der folgenden drei Benzo[1,2-b:4,5-b']dichalcogenophene wurden kürzlich sehr effizient beschrieben und sind daher gut zugänglich [37]. So wären auch Substanzen der Tellurophene oder Selenophene erreichbar. Hier sei auf die relativ ausgeprägte Toxizität von Selen- und Tellurverbindungen hingewiesen.



Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']dithiophen



Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']ditellurophen



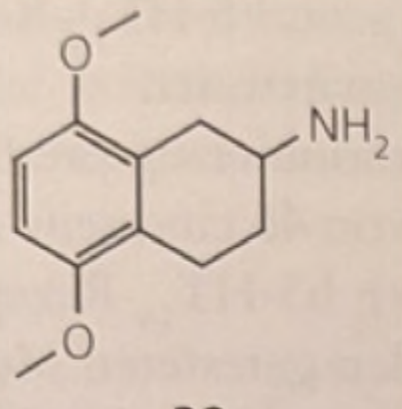
Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']diselenophen

7.3.3.2. Rigidisieren der Seitenkette

Eine weitere Möglichkeit ist das Rigidisieren der Seitenkette. Dies kann z. B. durch Cyclisieren oder durch Benzannellierung erfolgen.

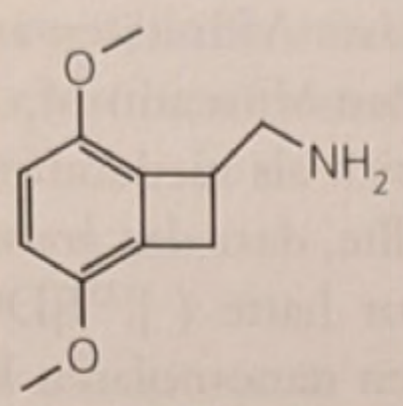
Das Aminotetralinderivat **38** (5,8-ADT) wurde 1973 auf biologische Aktivitäten geprüft und daraufhin, ob es als Teilstruktur von LSD (**48**) sowie als rigides Konformer von psychoaktiven Phenethylaminen die motorische Aktivität zu erhöhen vermag und welchen Einfluss es auf die serotonerge sowie noradrenerge Neurotransmission hat [13]. In Mäusen senkte es die Motilität. Das offenkettige 2,5-DMA (**2**) hingegen erhöhte die motorische Aktivität bei gleicher Dosierung (20µmol/kg). 5,8-ADT (**48**) vermochte jedoch Norepinephrin aus adrenergen Nervenendigungen freizusetzen, und eine gewisse α-adrenerge Aktivität in anästhesierten Hunden wurde ebenfalls festgestellt. Die pharmakologischen Daten waren etwas widersprüchlich, und es ließ sich nicht eindeutig einer Wirkklasse zuweisen. Die α-adrenerge Aktivität wurde später bestätigt [38]. *N*-alkylierte Derivate sind von *Arneric* et al. beschrieben [39].

Die beiden Substanzen **39** und **40** dienten als synthetische Intermediate zur Herstellung aryl-4-substituierter Phenethylaminanaloga, die mehr Informationen über das 5-HT_{2A}-Rezeptormodell liefern sollten (siehe Kapitel 8.5.27.1) [40].

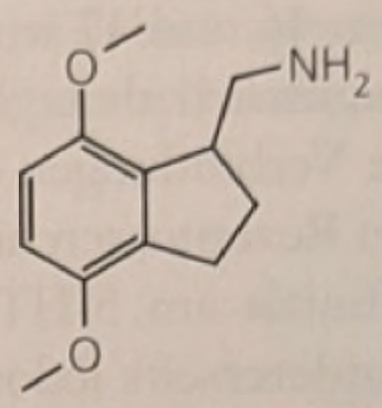


38

5,8-ADT



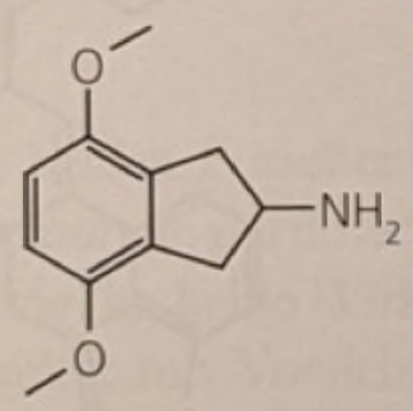
39



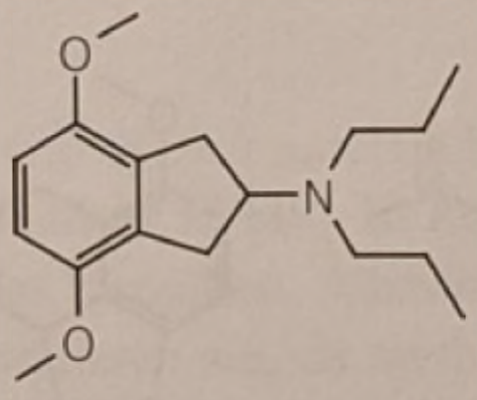
40

Derivate des Aminoindans **41** interagieren wie **38** (5,8-ADT) mit α-Rezeptoren [39]. Das *N*,*N*-Dipropylderivat RDS-127 (**42**) gilt zudem als Dopaminrezeptoragonist [41] und erwies sich als potentes Anorektikum in Ratten [42]. In den wirkungsvollen Dosierungen vermochte es im Gegensatz zu Amphetamin die Lokomotion von Ratten noch nicht zu steigern; erst in höheren Dosierungen erfolgte eine deutlich motorische Stimulierung.

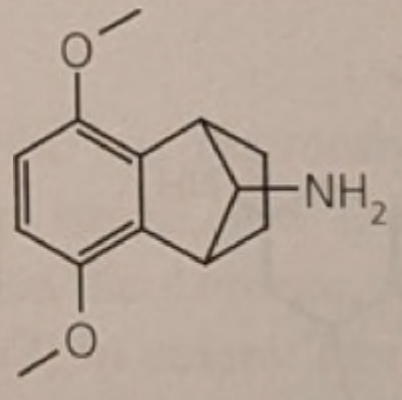
Die Struktur **43** trägt ein Benzonorbornangerüst und umfasst ein Verschmelzen der Tetralin- und der Indanstruktur. Sie wurde von *Wood* synthetisch sowie biologisch untersucht [43].



41



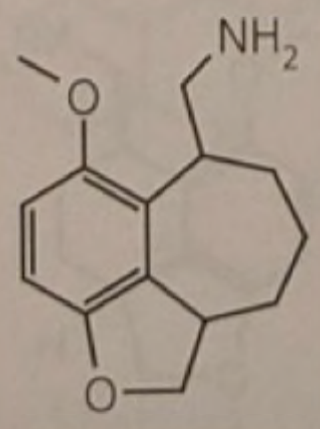
42



43

7.3.3.3. Kombinierte Rigidisierung der Seitenkette und einer Methoxygruppe

Substanz **44** wurde aus denselben Gründen wie die Verbindungen **39**-**40** als synthetisches Intermediat beschrieben [40].

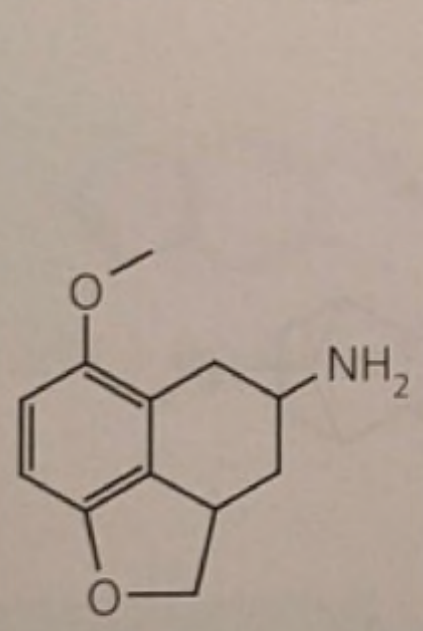


44

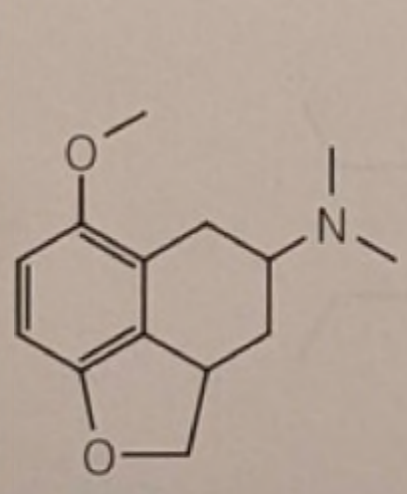
Die drei Naphthofurane **45**-**47** stellen Phenethylamin-Ergolin-Hybride dar. Die Idee war, dass sie Teilstrukturen von Phenethylaminen sowie von LSD (**48**) tragen und somit möglicherweise sehr potente 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden sein könnten [35] (siehe dazu auch Diskussion in Kapitel 8.5.27.1). Substanz **45** diente als synthetisches Intermediat. Die beiden Verbindungen **46** und **47** wurden auf ihre Affinitäten an den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren und **46** zusätzlich als Liganden an den Muscarin-M_1-M_5-Rezeptoren getestet.

Beide Verbindungen erwiesen sich als niederaffin an den Serotoninrezeptoren. Da man bei einem Rezeptorscrening feststellte, dass das *bromierte* Analog von **45** einerseits zwar eine hohe Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor ([^{125}I]DOI markierter h5-HT_{2A}-Rezeptor, K_i= 13nM), andererseits jedoch im tiefen nanomolaren Bereich an allen getesteten Muscarinrezeptoren band, wurde auch **46** auf seine Bindungskonstanten getestet. Jedoch zeigte es auf den M_1-M_5-Rezeptoren wesentlich schlechtere Bindungseigenschaften (K_i= 650–1100nM).

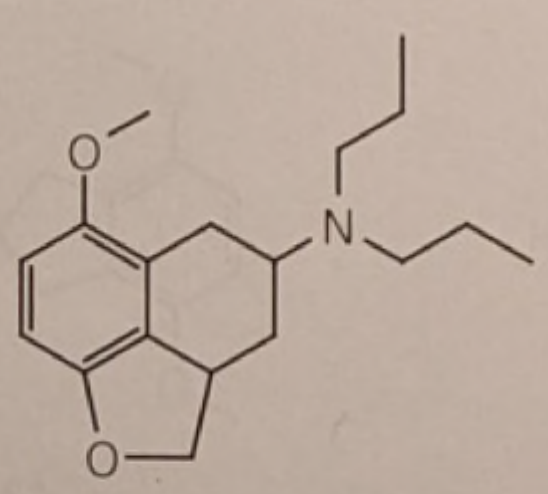
Aus diesen Ergebnissen sowie aufgrund der Tatsache, dass solche Substanzen in mit LSD trainierten Ratten nicht zu substituieren vermochten, schlossen die Autoren, dass die Substanzen des Typs **45**-**47** resp. deren Ringsystem durch ihre schlechten Bindungskonstanten an Serotoninrezeptoren nicht bioisoster mit dem Ringsystem von LSD sind. Somit wäre die Bindungsorientierung von psychedelischen Phenethylaminen, entgegen früheren Hypothesen, nicht direkt deckungsgleich mit der von LSD. In Ref. [36] wird erwähnt, dass das bromierte Analog von **45** ein Antagonist sein könnte und den Rezeptor nicht zu aktivieren vermag, was eine Erklärung für das Fehlen einer Substitution in Diskriminationsstudien mit LSD sein könnte.



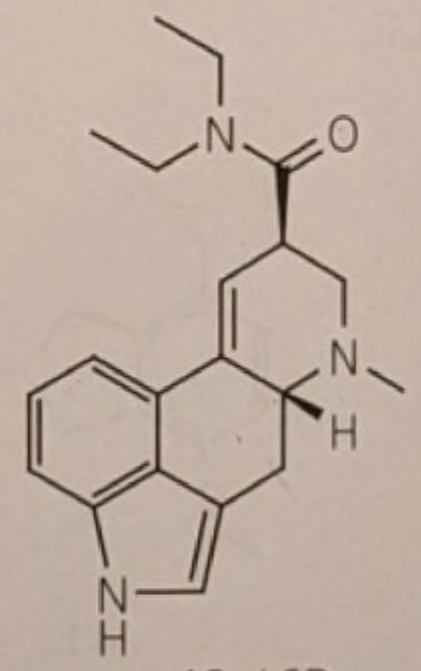
45



46

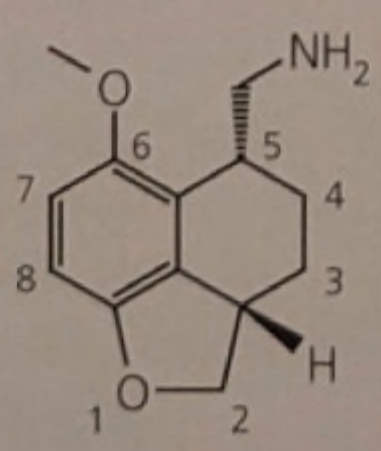


47

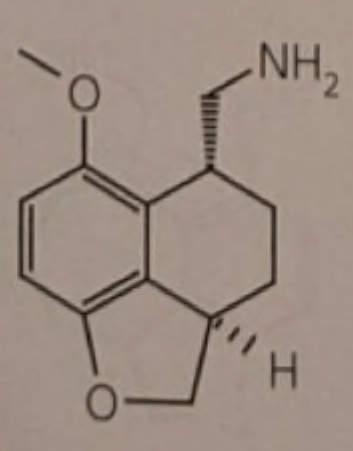


48, LSD

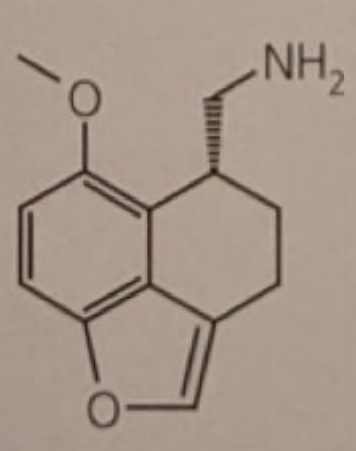
Einen weiteren Approach präsentierte die Gruppe von *Nichols* im Jahre 2003 mit Hilfe der Substanzen **49**-**51** sowie deren in Position 8 bromierten Analoga [36]. Die Verbindungen zeigten im Gegensatz zu ihren bromierten Analoga deutlich geringere Affinitäten zum r5-HT_{2A}-Rezeptor ([^{125}I]DOI markiert: K_i= 700nM, 310nM und 200nM, respektive; Werte und Diskussion der Bromanaloga siehe Kapitel 8.5.27.1).



49

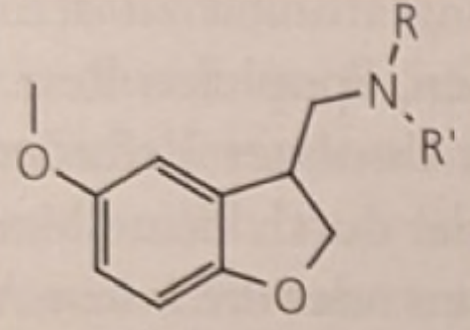


50

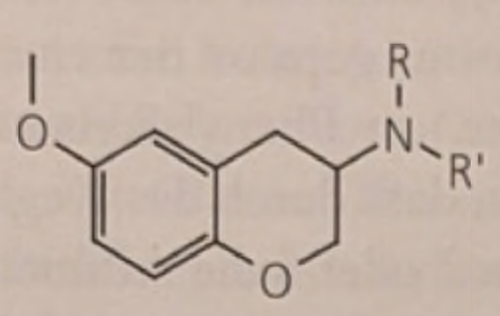


51

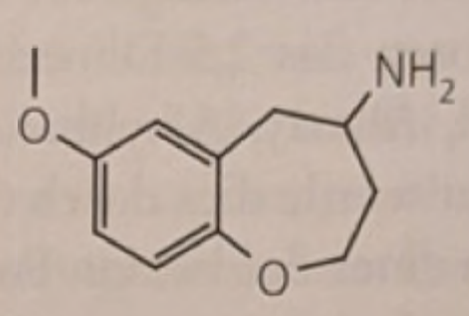
Substanzen des Typs **52** wurden 1988 von der Firma *Lundbeck* patentiert und sollten allgemein zur Behandlung von ZNS-Krankheiten dienen [44]. Verbindungen des Typs **53** sollten als Sauerstoff-Isostere von Tetralin-Derivaten dienen [45] und wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht [46]. Das Benzoxepin **54** wurde synthetisch beschrieben und diente als Intermediat zur Herstellung eines bromierten Analogs (siehe Kapitel 8.5.27.2), das für die weitere Erforschung der aktiven Konformation von Phenethylaminliganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor hilfreich war [47].



52



53



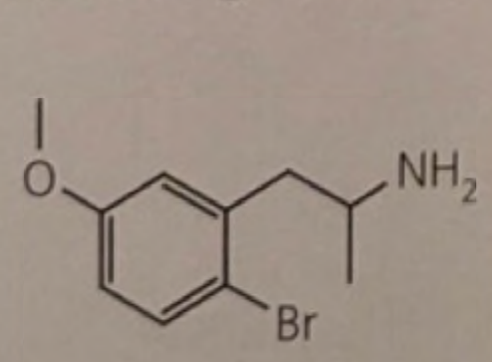
54

7.3.4. Ersatz der MeO-Gruppen

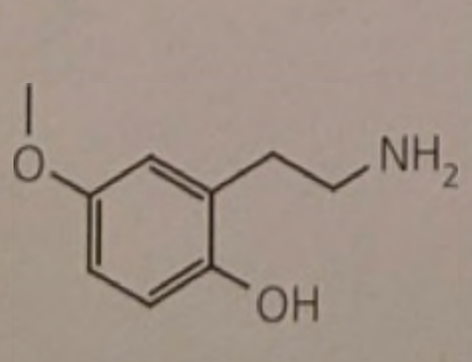
Da viele Phenylalkylamine mit einer 2,5-Dimethoxysubstitution biologische Aktivitäten zeigen, kam natürlich – nebst der Frage nach den Auswirkungen von Variationen des Substitutionsmusters – auch die Erforschung anderer Substituenten in der 2- oder 5-Position in Gang.

Die beiden Forscher *Barfknecht* und *Nichols* untersuchten eine Reihe von Bromomethoxyamphetaminen, darunter auch das Derivat **55** [48]. In Ratten zeigte es bis zu einer Dosierung von 25mg/kg keine Wirkung auf das Verhalten. Allerdings erwähnten die Autoren, dass dieses Resultat mit Vorsicht zu interpretieren sei, da auch 2,5-DMA (**2**) in einem Tierversuch inaktiv war, obschon es im Menschen mäßig aktiv ist. Von Interesse könnten Analoge der Verbindung **55** sein, die zusätzlich einen kleinen, lipophilen Rest in der 4-Position tragen.

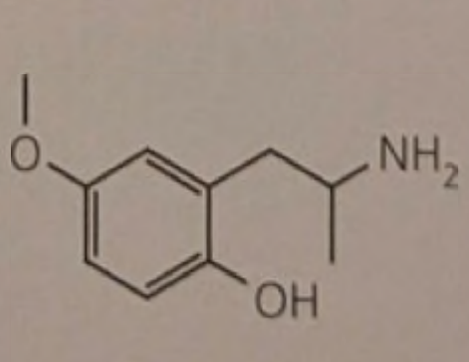
Glennon et al. zeigten, dass die beiden 2-Hydroxyverbindungen **56** und **57** eine um den Faktor 1.8 und 1.5 höhere Affinität zu Serotonin-Rezeptoren (nicht spezifiziert) aufweisen als ihre 2,5-Dimethoxyanaloga 2C-H (**1**) und 2,5-DMA (**2**) [49]. Weiter erwähnt wurden auch deren *N*,*N*-Dimethylderivate sowie ein 2-*O*-Benzylanalog, die jedoch allesamt deutlich tiefere Affinitäten zeigten.



55



56



57

Wird die 5-MeO-Gruppe durch eine Hydroxy-Gruppe ersetzt (Substanz **62**), so geht dies mit einer leichten Senkung der Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor einher (siehe Tabelle 2) [50].

Diese Resultate geben an und für sich erste Hinweise auf die Wichtigkeit der 2- sowie 5-MeO-Gruppen; jedoch ist zu beachten, dass die 4-unsubstituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylamine generell sehr schwache biologische Wirkungen aufweisen. Anhand der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine hat *Shulgin* gezeigt, dass die beiden Positionen 2 und 5 am Aromaten nur sehr wenig strukturelle Änderungen zulassen, und diese generell der Wirkstärke im Menschen abträglich sind (2-Ethoxy, 5-Ethoxy, 2-Methylthio, 5-Methylthio, 2-Ethylthio oder auch 5-Ethylthio: siehe trisubstituierte Phenylalkylamine, Kapitel 8.5.21) [16].

Es herrschte lange die Meinung, dass für eine hohe Bindungsaffinität zu den 5-HT_2-Rezeptoren das 2,5-Dimethoxy-Muster gepaart mit einem kleinen, lipophilen Rest (Cl, Br, I, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, CF_3, etc.) in Phenylalkylaminen ein absolutes Erfordernis sei. Gestützt wurde dies durch den Fakt, dass durch das Weglassen oder durch kleine Modifikationen in einer der beiden Positionen 2 oder 5 die Affinitäten sinken oder die *In-vivo*-Aktivität deutlich abnimmt.

Die Gruppe von *Glennon* zeigte jedoch im Jahr 2000, dass die 5-MeO-Gruppe unter gewissen Unständen nicht mehr nötig ist, um hohe Affinitäten zu erhalten (siehe Kapitel

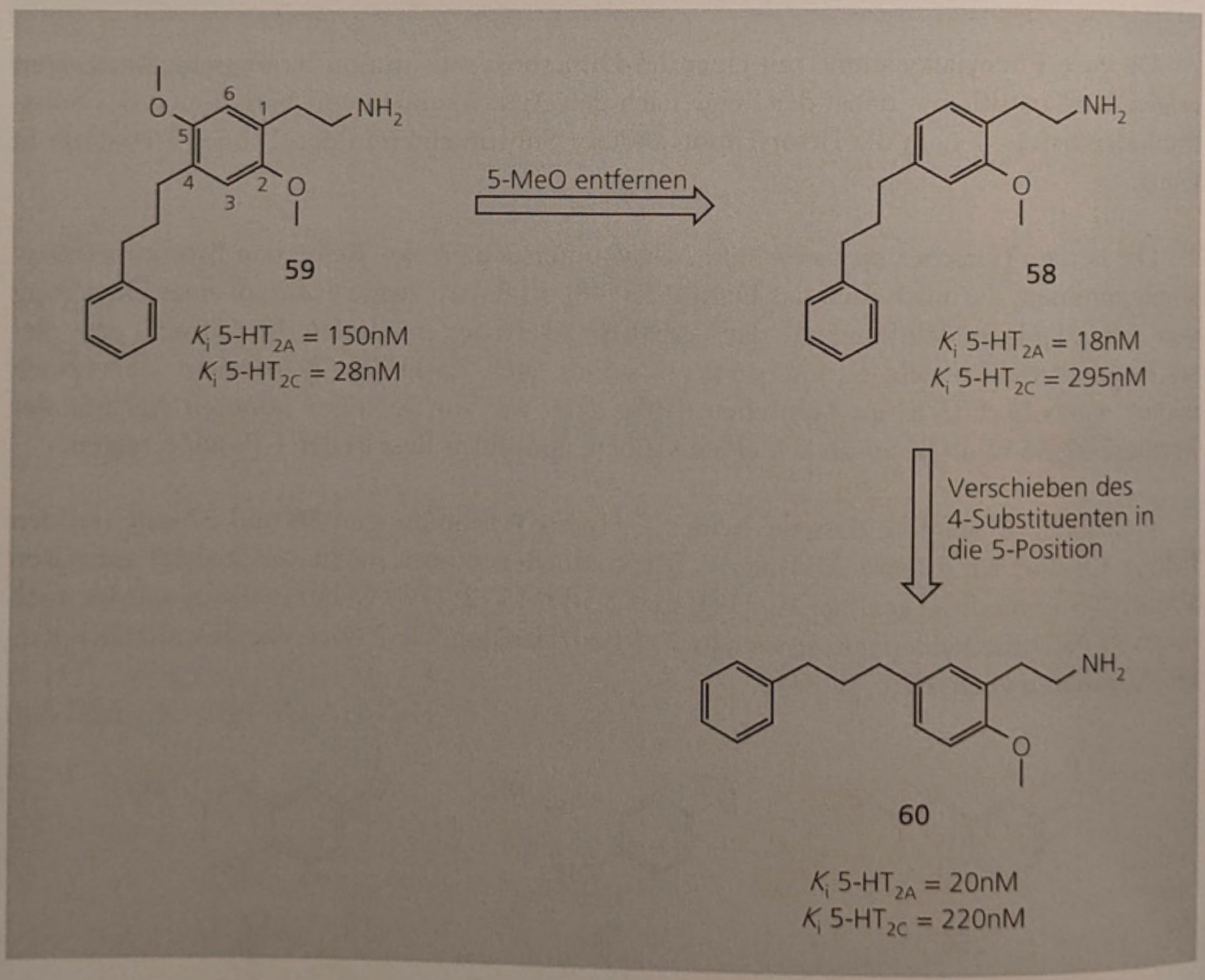
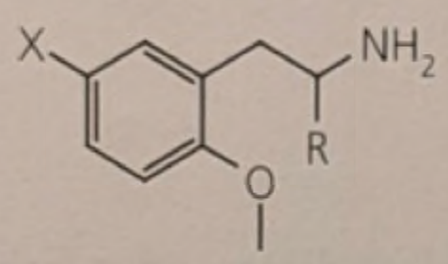


Abb. 8. Ist ein großer, lipophiler Substituent in der 5-Position von Phenethylaminen vorhanden, so können durchaus 2,5-disubstituierte Phenethylaminliganden mit hoher Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor erzielt werden (Verbindung **60**).

7.2.1) [4]. So zeigte die Substanz **58** durch Weglassen der 5-MeO-Gruppe sogar höhere Bindungsaffinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor als die Vergleichssubstanz **59** ([^{3}H]Ketanserin markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren, und [^{3}H]Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren, Abb. 8). Nun stellte sich die Frage, ob die Funktionalität nebst der Fähigkeit der Moleküle, am Rezeptor zu binden, erhalten bleibt, wenn man den 4-Substituenten in die 5-Position verschiebt (Substanz **60**) [50]. Dies schien sich zu bestätigen (beides Antagonisten) und so bindet **60** am r5-HT_{2A}-Rezeptor mit einem K_i= 20nM und am r5-HT_{2C}-Rezeptor mit einem K_i = 220nM. *Rangisetty* et al. präsentierten mit ihrer Studie eine Reihe von weiteren 2,5-disubstituierten Phenylalkylaminen, um Aufschluss über diese Frage zu erhalten (Tabelle 2). Es zeigte sich demnach, dass je nach 5-Substituent eine hohe Affinität erhalten bleibt, und das 2,5-Dimethoxy-Substitutionsmuster kein absolutes strukturelles Erfordernis mehr ist. Es ist allerdings anzumerken, dass Substanzen wie **60** oder **70** – im Gegensatz zu den psychedelisch wirksamen, 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen – antagonistischen Bindungscharakter am 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigen. Aus den Resultaten interpretierten *Rangisetty* et al., dass multiple substituentenabhängige Bindungsmodi möglich sind [50].

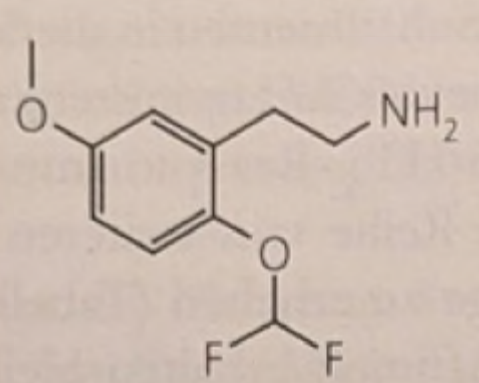
Tabelle 2. (falls nicht anders angegeben stammen die Werte aus [50])



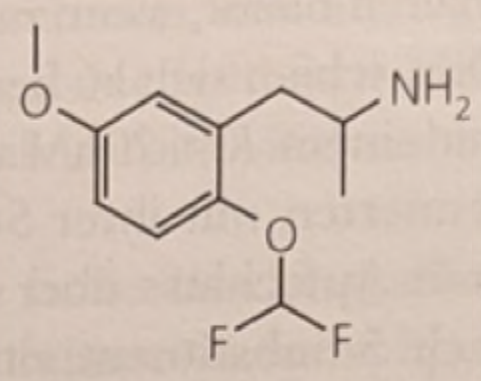
Substanz	X	R	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]DOB (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)	Verhältnis 2C/2A
61	H	H	>10000	>10000	>10000	
1 (2C-H)	MeO	H	2820	377[a)]	6400	2
2 (2,5-DMA)	MeO	Me	4720 b)	- ; 211[c)]	>10000[b)]; 104[c)]	-
4 (DOB)	MeO + 4-Br	Me	32	2.2[d)]	64[b)]	2
62	OH	H	5960	1330	4860	1
63	Br	H	1000	208	960	1
64	I	H	700	211	1640	2
65	$PhCH_2O$	H	345	255	410	1
66	$Ph(CH_2)_2O$	H	600	440	1790	3
67	$Ph(CH_2)_2O$ + 4-Br	H	91	35	115	1
68	$PhCH_2$	H	176	-[e)]	230	1
69	$Ph(CH_2)_2$	H	240	-	435	2
60	$Ph(CH_2)_3$	H	20	30	220	11
70	$Ph(CH_2)_3$	Me	13	19	110	8
71	$Ph(CH_2)_4$	H	89	67	71	1
72	$Ph(CH_2)5$	H	110	-	150	1

a) [^{125}I]DOI markiert, geklonte Humanrezeptoren [26]. b) Werte aus [51]. c) [^{125}I]DOI markiert, geklonte Humanrezeptoren [52]. d) [30]. e) nicht bestimmt.

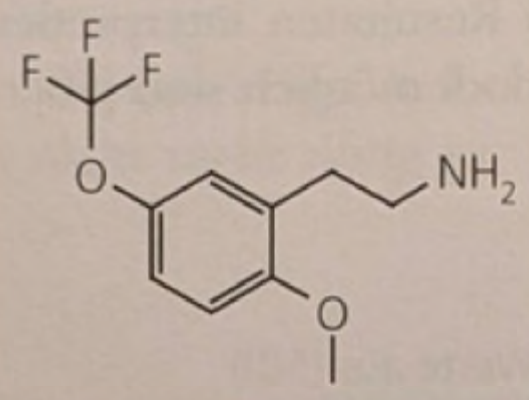
Ein weiterer Versuch, die Natur der Methoxygruppe zu ändern, unternahmen *Trachsel* et al. mit den Substanzen **76**-**79** [53]; diese dienten als synthetische Intermediate zur Herstellung ihrer 4-substituierten Analoga (Affinitäten sind in Tabelle 16 des Kapitels 8.5.21 zu finden).



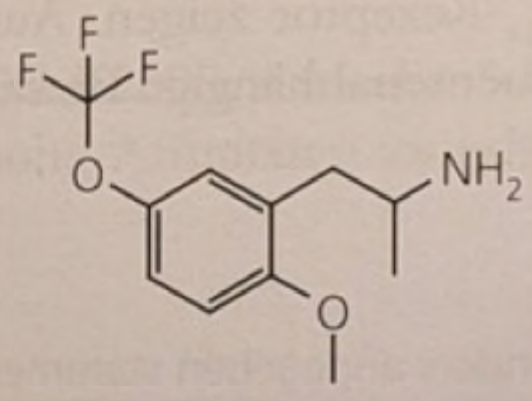
76



77

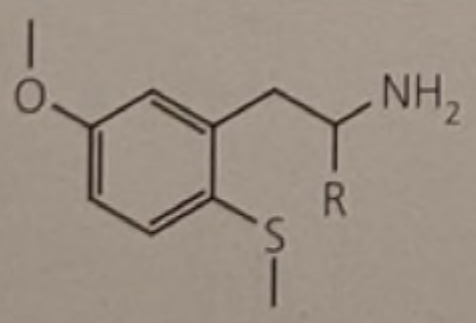


78

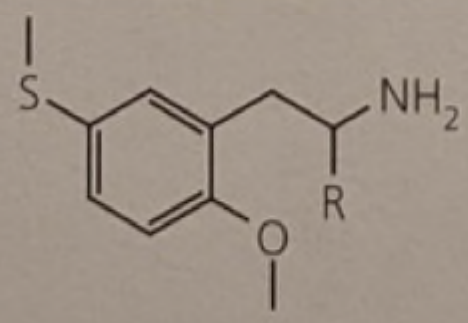


79

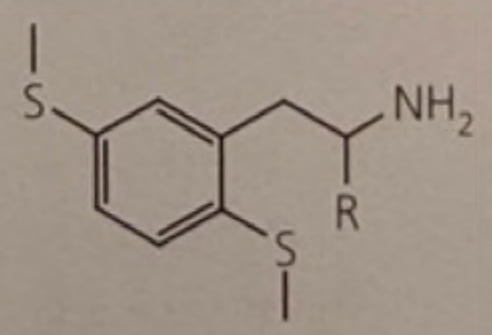
Weiter wären zumindest noch Methylthio- oder Ethylthioderivate innerhalb der 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine denkbar, obwohl diese zumindest in Bezug auf *In-vivo*-Effekte wenig interessant sein dürften (z. B. Strukturen wie **80**-**82**). Denn *Shulgin* stellte fest, dass die Wirkungsstärke im Menschen enorm abnimmt, wenn in potenten 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen eine der beiden MeO-Gruppen durch eine MeS-Gruppe ersetzt wird [16] (jedoch wird die Affinität weniger beeinflusst, siehe Kapitel 8.5.21). Die Ergebnisse von *Shulgin* lassen also darauf schließen, dass solche strukturelle Abwandlungen (**80**-**82**) den biologischen Aktivitäten der ohnehin schon schwach aktiven 2,5-Dimethoxyderivate weiter abträglich sein könnten.



80



81

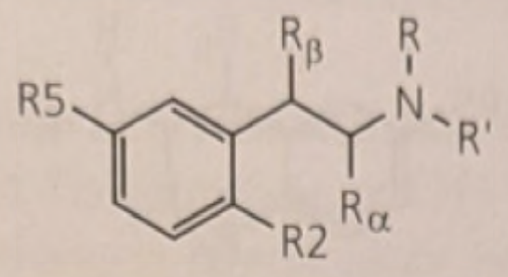


82

7.3.5. Übersicht weiterer Derivate

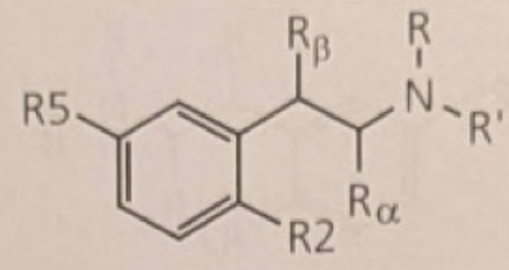
Anschließend werden einige weitere 2,5-disubstituierte Phenylalkylamine tabellarisch aufgeführt, mit einem Hinweis auf die zugehörige Literatur sowie die primär getätigten Studien (Tabelle 3). Nicht enthalten sind die zuvor ausführlich erwähnten Substanzen.

Tabelle 3. Weitere 2,5-disubstituierte Phenylalkylamine



Substanz	R_α	R_β	R2	R5	R	R'	Untersuchungen
83	H	-	MeO	EtO	H	H	A [54]
84	Me	-	MeO	HO	H	H	B [55]
85	Me	-	MeO	HO	Me	H	B [55]
86	H	-	MeO	Me	H	H	C [56] D [56] A [54]
87	H	-	MeO	Et	H	H	C [56] D [56] A [54]
88	H	-	MeO	o-ClPh	H	H	E [[57]
89	H	-	MeO	p-iPrPh	H	H	E [57]
90	Me	-	MeO	p-F_3CPh	Et	Et	E [57]
91	Me	-	MeO	F	H	H	F [58]
92	H	-	MeO	Br	H	H	C [56] D [56]
93	Me	-	MeO	I	H	H	G [59]
94	Me	-	BnO	MeO	H	H	H [23] [49]
95	H	-	HO	MeO	H	H	H [49]
96	H	-	HO	MeO	iPr	H	I [60]
97	H	-	HO	HO	H	H	J [61] K [62] L [63] M [64]
98	H	HO	HO	HO	H	H	J [61]
99	H	-	HO	H_2N	H	H	C [65] N [65]
100	H	-	HO	$H_2NC_2H_5$	H	H	C [66]
101	H	-	HO	Me	iPr	H	I [60]
102	H	-	HO	Cl	iPr	H	I [60]
103	H	-	HS	HO	H	H	O [67] P [67]
104	H	HO	HS	HO	H	H	O [67] P [67]
105	H	-	HS	Me	H	H	Q [68]
106	H	-	H_2N	H_2N	H	H	C [69] N [69]
107	H	-	H_2N	H_2N	Bn	H	C [70] N [70]
108	Me	-	Me_2N	Me	H	H	R [71]
109	H	-	Thioureate	MeO	H	H	S [72]
110	H	-	Ureate	MeO	H	H	S [72]
111	Me	-	Me	MeO	H	H	T [73]
112	Me	-	Me	HO	H	H	T [73] [74]
113	H	-	Me	Me	H	H	U [75]
114	Me	-	Me	Me	H	H	V [76] [77] [78] W [79]
115	Me	HO	Me	Me	iPr	H	X [80]
116	H	-	Ph	MeO	H,Alkyl	H	Y [81]
117	H	-	$ArCH_2$	F	H	H	Z [82]
118	H oder Me	-	ArCC	MeO	H,Alkyl	Alkyl	AA [83]
119	H	-	F	BnO	H	H	C [84]
120	H	-	F	HO	H	H	AB [85] AC [86]
121	H	HO	F	$(MeSO_2)NH$	H	H	AD [87]

Tabelle 3. Weitere 2,5-disubstituierte Phenylalkylamine (Fortsetzung)



Substanz	R_α	R_β	R2	R5	R	R'	Untersuchungen
122	Me	-	F	F	H	H	V [76]] [77] [78]
123	H	-	Cl	Cl	H	H	AE [88]
124	Me	-	Cl	Cl	H	H	AF [89]
125	Me	-	Cl	F_3C	H	H	AG [90]
126	Me	-	I	MeO	H	H	C [91]
127	H	-	I	HO	H	H	AH [92]
128	H	-	^{125}I	HO	H	H	AH [92]
128	H	-	^{125}I	HO	H	H	AH [92]

a) A: Getestet als Substrat der Serotonin-*N*-acetyltransferase 5-HT-NAT; B: Als Metabolit von Methoxyphenamin (2-methoxy-N-methylamphetamine) im Menschen identifiziert; C: Synthese; D: Die Amide davon wurden als Liganden der Iodomelatonin-Bindungsstellen geprüft; E: Patentiert zur Behandlung von Epilepsie, Hirnschlag und Hirn- sowie Spinaltrauma; F: Forensische Analyse; G: ^{13}C-NMR-Analytik; H: Serotoninrezeptor-Affinitäten; I: auf die hypotensive Wirkung geprüft; J: auf die Fähigkeit hin, NE freizusetzen und Aufnahme zu hemmen, geprüft; K: Studien zur Neurotoxizität; L: Fähigkeit geprüft, ob NE oder DA erschöpft wird; M: Freisetzung und Aufnahmehemmung von NE im Mäuseherz; N: als Haarfärbemittel patentiert; O: *in vitro* COMT-Inhibition; P: Wirkung auf Blutdruck; Q: Oxidationsstudien; R: MAO-Inhibition geprüft; S: Als Stickstoffmonoxidsynthaseinhibitoren patentiert; T: Auf die Erschöpfung von Hirnmonoaminen geprüft; U: Enzymatische oxidative Deaminierung; V: PNMT-Inhibition; W: Als gefäßverengendes Agens sowie analeptische Wirkung, Toxizität und anorektische Wirkung geprüft; X: Blockierung von β-Rezeptoren; Y: Analgetische Wirkung; Z: Als NMDA Rezeptor-Ionophor-Komplex-Antagonisten patentiert; AA: Als Blockierer des Calciumeintritts patentiert; AB: PET-Studien in Primaten; AC: DA-Transporter-Interaktion; AD: Derivate zur Behandlung von Harninkontinenz; AE: Untersucht auf die Regulierung des Pflanzenwachstums; AF: Effekt auf die Herzarrythmie, induziert durch Ouabain oder Acetylstrophanthidin; AG: als Anorektikum patentiert; AH: Agens für bildgebende Studien.

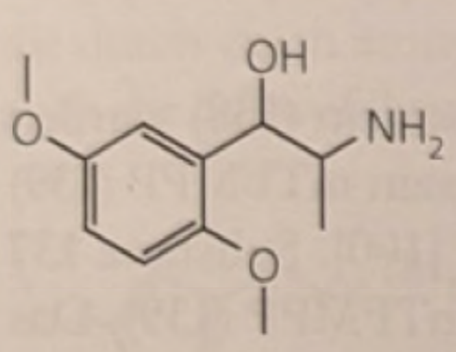
7.3.6. Anderweitige strukturelle Abwandlungen

Nach der Entdeckung, dass Derivatisierungen (β-Hydroxygruppe, *N*-Alkylierungen oder Seitenkettenverzweigungen) von 2C-H (**1**) zu Verbindungen mit pozentiell interessanter biologische Aktivität führen [2], wurden 1948 pharmakologische Daten (*in vitro* und *in vivo*) zu einer Vielzahl solcher Substanzen präsentiert [93]. Es zeigte sich, dass die Steigerung des Blutdrucks bei vielen Verbindungen ausgeprägt war. Die Anwesenheit einer β-Hydroxygruppe erhöhte und das Vorhandensein einer α-Methylgruppe senkte die Pressoraktivität.

Aus diesen und vielen nachfolgenden Untersuchungen hat das Derivat Methoxamin (**129**) den Weg auf den pharmazeutischen Markt gefunden. Es wird unter dem Handelsnamen Vasoxin® von *GlaxoSmithKline* vermarktet. Durch seine Stimulierung von adrenergen α_1-Rezeptoren erzeugt es schnell und länger anhaltend eine Konstriktion der Blutgefäße und kann somit zur Behandlung von gefährlich werdendem Blutdruckabfall z. B. während Operationen verwendet werden [94, 95]. Methoxamin ist ein reiner peripherer Vasokonstriktor, und als Begleiterscheinung kann Bradykardie auftreten.

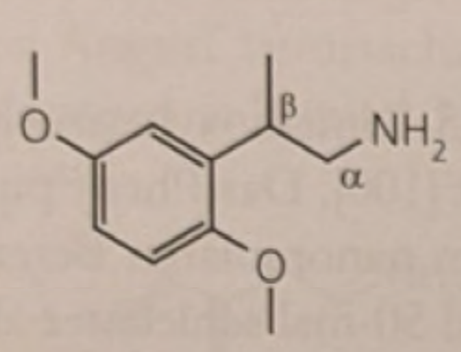
Das Einführen einer *N*-Isopropylgruppe in Methoxamin (**129**) führt im Gegensatz zu Methoxamin zu einer Blockierung von β-Rezeptoren [80].

Es zeigte sich, dass in verschiedenen Phenethylaminen mit einer 2,4,5-Trisubstitution oder einer 3,4-Disubstitution durch Einführen einer OH- [16], MeO- [16] oder Ketogruppe [96] in der β-Position die Verbindungen psychoaktiv bleiben, wenn teils auch mit einem veränderten Wirkspektrum. Nun stellte sich ebenfalls die Frage, was geschieht, wenn in der β-Position ein kleiner Alkylrest eingeführt wird. Das Derivat **130** diente als synthetisches Intermediat zur Herstellung von BMB (**131**), das psychoaktive Eigenschaften aufweist [53] (siehe Kapitel 8.5.25). Das Derivat **132** wurde synthetisch beschrieben [97].

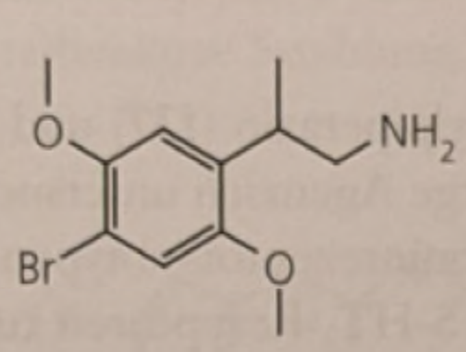


129

Methoxamin

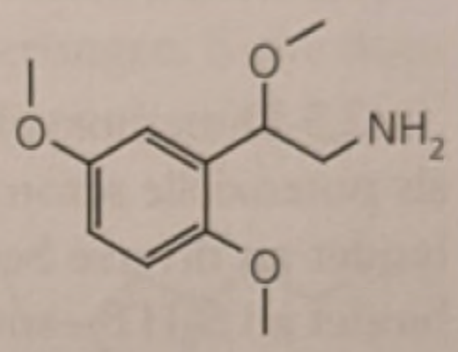


130



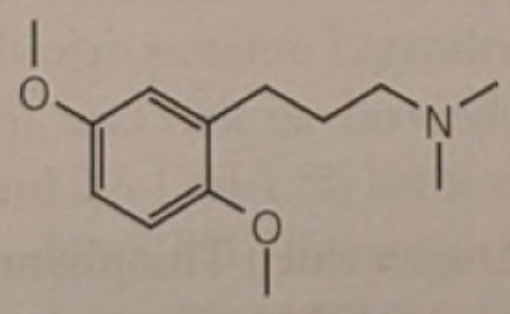
131

BMB



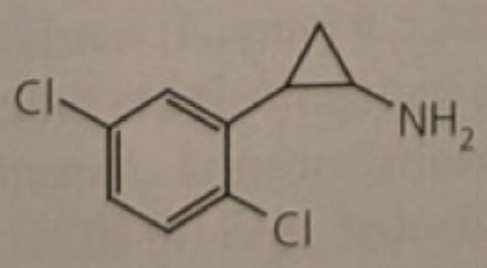
132

Das Derivat **133** trägt zwischen dem Arylteil und der Aminogruppe drei C-Atome. Es wurde 1978 innerhalb einer Reihe von diversen Phenylalkylaminen auf die Fähigkeit hin gemessen, an Serotoninrezeptoren (unspezifisch) zu binden [21]. Es zeigte dabei eine deutlich geringere Affinität als beispielsweise DOB (**4**) oder DOM (**5**), was angesichts der *N,N*-Dimethylgruppe (siehe Kapitel 8.5.26) und der fehlenden Substitution an der 4-Position jedoch nicht verwunderlich ist (siehe Kapitel 8.5.1).

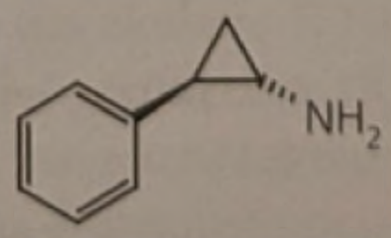


133

2,5-Dichlortranylcypromin (**134**) ist ein dem potenten MAO-Hemmer Tranylcypromin (**135**) Analoges (Stereochemie nicht erwähnt). Es zeigte jedoch nur eine äußerst schwache Inhibition der MAO [98].



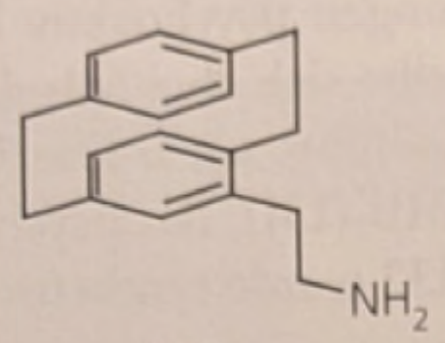
134



135

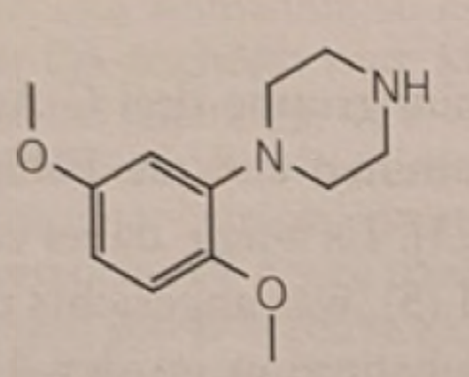
Tranylcypromin

Das strukturell interessante Molekül **136** trägt eine [2.2]Paracyclophan-Struktur. Es wurde 1991 in einem Patent synthetisch beschrieben und diente als Zwischenprodukt zur Herstellung von kardiovaskulär aktiven Verbindungen [99]. Man beachte die gewisse strukturelle Verwandtschaft zu den Sandwichverbindungen im Kapitel 5.3, und im Kapitel 3.14.3 sind weitere Cyclophane erwähnt.

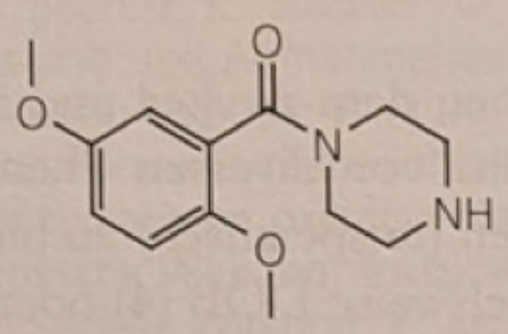


136

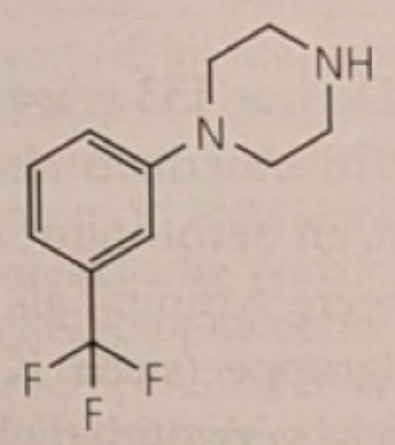
2,5-Dimethoxyphenylpiperazin (**137**) und 2,5-Dimethoxybenzoylpiperazin (**138**) wurden als potenzielle serotonerge Agenzien untersucht [100]. Das Phenylpiperazin mTFMPP (**139**) bindet an diverse Serotoninrezeptorsubtypen im nanomolaren Bereich [100]. Substanz **137** bindet an 5-HT_1- sowie 5-HT_2-Rezeptoren rund 50-mal schlechter als mTFMPP (**139**). Das Benzoylpiperazin **138** war an beiden Rezeptoren essenziell inaktiv. In Ratten vermochte **137** weder für DOM (**5**) noch für mTFMPP (**139**) zu substituieren [100]. Die Gruppe der Phenyl- und Benzylpiperazine sind ausführlich im Kapitel 3.12.4.2 beschrieben.



137



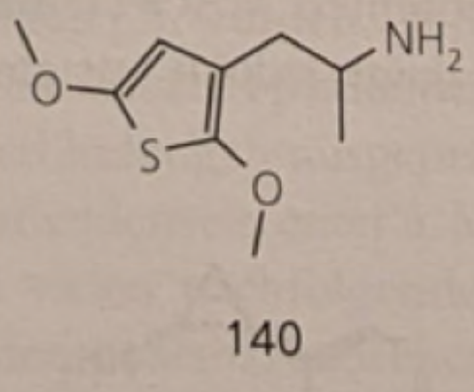
138



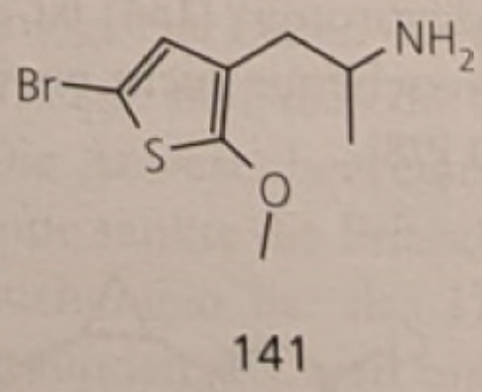
139

mTFMPP

Die Verbindungen **140** und **141** tragen einen Thiophenring anstelle eines Benzenrings. Sie könnten Bioisostere der Substanzen 2,5-DMA (**2**) sowie **63** (ohne α-Methyl-Gruppe) sein. Das Derivat **141** wurde durch *Vonlanthen* synthetisch beschrieben [101, 102].



140

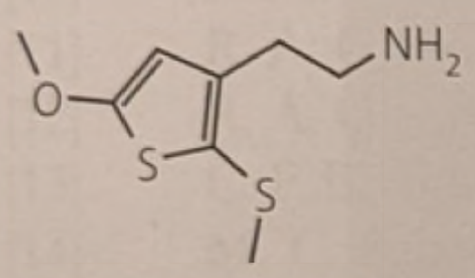


141

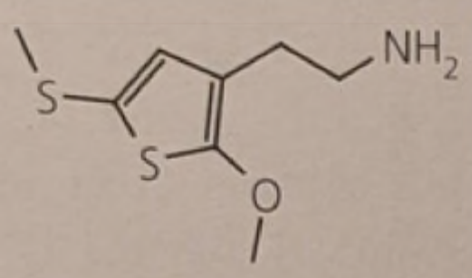
Im Jahre 1985 beschrieben *Gol'dfarb* et al. die Synthese und pharmakologische Aktivitäten wie akute Toxizität, Verhalten, Körpertemperatur und die motorische Aktivität in Mäusen (i.p. Verabreichung) von den Thiophen-Derivaten **142**-**144** [103]. Allgemein stellten sie für

die Substanzen moderate Toxizitäten und eine schwache Aktivität betreffend der stimulierenden und antidepressiven Wirkung fest. Substanz **143** erzeugte eine gewisse Intensivierung der motorischen Aktivität, und die beiden anderen Substanzen bewirkten nur eine schwache Stimulierung der Versuchstiere (1-10mg/kg).

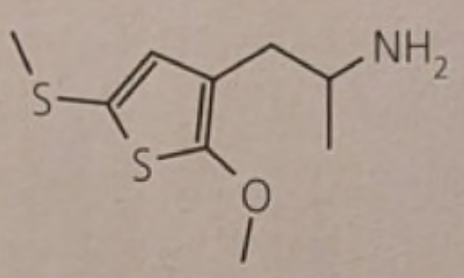
Substanz **145** wurde zusammen mit anderen Thienylalkylaminen mehr als 20 Jahre früher vom gleichen Forscher synthetisch beschrieben [104]. Die Idee für solche Substanzen wurde damit begründet, dass Schwefel- und 2-Aminoethylgruppen einen gewissen Schutz gegen ionisierende Strahlen aufweisen (Radioprotektoren). Die Autoren des Artikels [104] stammen aus der ehemaligen UdSSR, und die Publikation wurde während des Kalten Krieges (1962) erstellt. Man erhoffte sich offensichtlich, wie auch aufseiten der Amerikaner [105, 106] und der Japaner [107], mit Hilfe schwefelhaltiger Phenylalkylamine einen gewissen Schutz gegen die durch einen atomaren Angriff verursachte radioaktive Strahlung zu erlangen. Siehe dazu auch die Schwefelverbindungen in Kapitel 3.5.



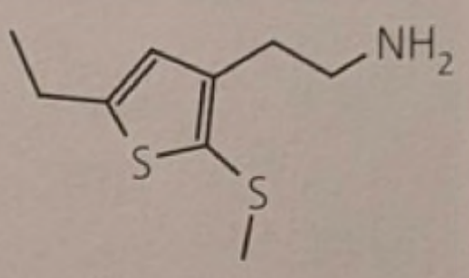
142



143



144



145

Zusammenfassung

Eine Vielzahl an 2,5-disubstituierten Phenylalkylaminen wurde hergestellt und pharmakologisch untersucht. Die 2,5-Dimethoxyphenethylamineinheit ist Grundstruktur zahlreicher biologisch hochwirksamer Substanzen: Wird ein lipophiler Rest in der 4-Position des Aromaten eingeführt, so erhält man potente Liganden für den Serotonin 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptor (siehe Kapitel 8.5), und viele davon sind potente Psychedelika. Ohne diesen 4-Substituenten zeigen 2C-H (**1**) und 2,5-DMA (**2**) keine nennenswerten pharmakologischen Aktivitäten und ihre Affinitäten zu den 5-HT_2-Rezeptoren liegen lediglich im mikromolaren Bereich. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass ebenfalls potente Liganden erhalten werden (z. B. Substanzen **60** und **70**; K_i 5-HT_{2A} = 20nM und 13nM, respektive; beides Antagonisten), wenn die 5-MeO-Gruppe in 2C-H (**1**) und 2,5-DMA (**2**) mit einem größeren, lipophilen Substituenten ersetzt wird.

Mit einer Vielzahl an rigiden analogen Verbindungen (z. B. Substanzen **18**-**20**) wurde dargestellt, welches die aktive Konformation von 2C-H (**1**) und 2,5-DMA (**2**) am 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptor ist. Obwohl wiederum deren 4-substituierte Analoga zu den erheblich potenteren Liganden führen (Kapitel 8.5.27.2), zeigt das aktivere *R*-Enantiomer der Verbindung **20** trotz Fehlen eines 4-Substituenten eine Bindungskonstante (K_i 5-HT_{2A} = 1.5nM), die im Bereich der potentesten, konformationell nicht eingeschränkten 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine wie DOB (**4**) liegt. Jedoch weist das 4-unsubstituierte Derivat **20** eine eher tiefe funktionelle Potenz auf.

Alkylierungen am basischen Stickstoff sind für gewöhnlich der psychopharmakologischen Aktivität sowie der Rezeptoraffinität stark abträglich (z. B. Strukturen **8**-**9**). Mit Hilfe geeigneter

Substituenten (Benzylreste) konnten Liganden für den 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptor erzielt werden, die trotz Fehlen des wichtigen 4-Substituenten in 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen Affinitäten zeigten, die ebenfalls im Bereich der potenten 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine liegen (z.B. Substanz **11**; K_i 5-HT_{2A} = 1.19nM; Agonist).

Durch Einführen von OH-Gruppen in der β-Position von 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen sowie Alkylsubstituenten am Stickstoff erhält man Substanzen, die mit α- und/oder β-Rezeptoren interagieren.

Anschließend eine grobe Übersicht der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, ausgehend von einem 2,5-Dimethoxyphenylalkylamin (Abb. 9).

Abb. 9. Qualitative Struktur-Aktivitätsbeziehungen der 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine

Literatur

[1] J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3661.
[2] R. Baltzly, J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 161.
[3] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[4] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[5] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert Jr., M. B. Noel, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.
[6] F. Benington, R. D. Morin, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 896.
[7] F. A. B. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, M. P. Rich, Skeels, K. J. Tutt, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[8] R. A. Glennon, J. A. Rosecrans, R. Young, *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[9] R. A. Glennon, R. Young, J. A. Rosencrans, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *16*, 557.
[10] R. A. Glennon, R. Young, J. A. Rosecrans, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *16*, 553.
[11] R. A. Glennon, R. Young, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[12] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[13] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols, D. B. Rusterholz, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 804.
[14] M. C. Scorza, C. Carrau, R. Silveira, G. Zapta-Torres, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada, *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *54*, 1361.
[15] A. & A. Shulgin, *PiHKAL – A Chemical Love Story*, pp. 601, Transform Press, Berkeley, CA, **1995**.
[16] A. & A. Shulgin, *PiHKAL – A Chemical Love Story*, Transform Press, Berkeley, CA, **1995**.
[17] D. Trachsel, *Psychedelische Chemie*, Nachtschatten Verlag, CH-Solothurn, **2011**.
[18] R. T. Standridge, H. G. Howell, H. A. Tilson, J. H. Chamberlain, H. M. Holava, J. A. Gylys, R. A. Partyka, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 154.
[19] S. Kölliker, M. Oehme, *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[20] R. A. Glennon, M. Dukat, M. El-Bermawy, H. Law, J. De Los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1929.
[21] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, E. C. Mack, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 822.
[22] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson III, *J. Med. Chem.* **1980**, 294.
[23] R. A. Glennon, J. D. McKenny, R. A. Lyon, M. Titeler, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 194.
[24] H. H. Pertz, A. Rheineck, S. Elz, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.* **1999**, *359 (Suppl. 3)*, R29.
[25] S. Elz, T. Kläss, R. Helm, U. Warnke, H. H. Pertz, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.* **2002**, *365 (Suppl. 1)*, R29.
[26] M. R. Braden, J. C. Parrish, J. C. Naylor, D. E. Nichols, *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 1956.
[27] D. E. Nichols, A. J. Hoffman, R. A. Oberlender, R. M. Riggs, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 302.
[28] D. E. Nichols, S. E. Snyder, R. Oberlender, M. P. Johnson, X. Huang, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 276.
[29] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953.
[30] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, M. A. Parker, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1003.
[31] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5148.

[32] M. S. Whiteside, D. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols, A. Monte, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3301.
[33] R. B. Westkaemper, R. A. Glennon, *Curr. Top Med. Chem.* **2002**, *2*, 575.
[34] D. Trachsel, M. Hadorn, *unveröffentlichte Arbeiten,* **2008**.
[35] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M .M. Lewis, R .B. Mailman, D.B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2134.
[36] J. J. Chambers, J. C. Parrish, N. H. Jensen, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3526.
[37] K. Takimiya, Y. Konda, H. Ebata, N. Niihara, T. Otsubo, *J. Org. Chem.* **2006**, *70*, 10569.
[38] H. C. Cheng, J. P. Long, D. E. Nichols, C. F. Barfknecht, D. B. Rusterholz, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1974**, *208*, 264.
[39] S .P. Arneric, W. Maixner, J. P. Long, J. Mott, C. F. Barfknecht, J. A. Perez, J. G. Cannon, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1982**, *258*, 84.
[40] T. H. McLean, J. C. Parrish, M. R. Braden, D. Marona-Lewicka, A. Gallardo-Godoy, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5794.
[41] Y. E. Rezaki, M. Ilhan, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1991**, *310*, 76.
[42] S .P. Arneric, A. Roetker, J. P. Long, *Neuropharmacology* **1982**, *21*, 885.
[43] L. E. Wood, „*Synthesis and biological evaluation of the 2- and 9-aminobenzonorbornenes and their 5,8-dimethoxy derivatives*“, Med. Cent., Univ. Illinois (Urbana, IL), **1979**.
[44] K. P. Poegesoe, J. K. Perregaard, „*Preparation and formulations of 3-aminomethyl derivatives of indan, indoline and [dihydrobenzo]furan and -thiophene for treatment of central nervous system disorders*“, EP281261, **1988**.
[45] J. M. Cossery, C. Perdicakis, G. Coudert, G. Guillaumet, L. Pichat, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 833.
[46] N. Sarda, J. Legehand, H. Vial, A. Ramirez, H. Pacheco, *J. Med. Chem.* **1976**, *11*, 257.
[47] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, N. V. Cozzi, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *Med. Chem. Res.* **1995**, *5*, 651.
[48] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 370.
[49] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, D. Leming-Doot, J. A. Rosecrans, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 990.
[50] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.
[51] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[52] D. L. Nelson, V. L. Lucaites, D. B. Wainscott, R. A. Glennon, *Naunyn-Scmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, 1.
[53] D. Trachsel, D. Lehmann, M. Hadorn, F. Baumberger, *unveröffentlichte Arbeiten,* **2006**.
[54] S. Shen, B. Brémont, I. Serraz, J. Andrieux, A. Poncet, M. Mathé-Allainmat, E. Chanut, J.-H. Trouvin, M. Langlois, *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *307*, 133.
[55] G. McKay, J. K. Cooper, E. M. Hawes, S. D. Roy, K. K. Midha, *Xenobiotica* **1983**, *13*, 257.
[56] M. Langlois, B. Bremont, S. Shen, A. Poncet, J. Andrieux, S. Sicsic, I. Serraz, M. Mathe-Allainmat, P. Renard, P. Delagrange, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2050.
[57] E. P. Villar, M. Koller, S. Ofner, R. Swoboda, „*Preparation of biphenyl derivatives for the treatment of epilepsy, stroke and brain or spinal trauma*“, WO9923073, **1999**.
[58] P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser, T. Junge, *Forensic Sci. Int.* **2005**, *148*, 143.

[59] B. A. Dawson, D. B. Black, W.-W. Sy, K. Graham, *Magn. Res. Chem.* **1994**, *32*, 556.
[60] C. Pesterfield Jun Enos, K. P. Jashabhai, „*Ortho-substituierte Phenaethylamine und Verfahren zu ihrer Herstellung*“, DE1959898, **1969**.
[61] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[62] A. C. Cheng, N. Castagnoli Jr., *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 513.
[63] C. L. Blank, E. Murrill, R. N. Adams, *Brain Res.* **1972**, *45*, 635.
[64] V. Gombar, *Proc. Indian Acad. Sci. Chem. Sci.* **1982**, *91*, 255.
[65] (Goldwell GmbH), „*Hair dye compositions containing 1,2,4,5-tretraminobenzene and developers*“, DE20007653, **2001**.
[66] J. H. Wood, M. A. Perry, C. C. Tung, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4689.
[67] W. B. Lutz, C. R. Creveling, J. W. Daly, B. Witkop, L. I. Goldberg, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 795.
[68] J .Goerdeler, J. Kandler, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1679.
[69] D. Rose, H. Hoeffkes, B. Meinigke, „*Direct hair dyes containing hydroxyanthraquinones*“, WO2001026615, **2001**.
[70] L. Chassot, H.-J. Braun, „*Preparation of 2-(2aminoethyl)-1,4-benzenediamines for the use in the oxidative dyeing of keratin fibres*“, DE10112506, **2002**.
[71] L. Florvall, A. L. Ask, S. O. Ogren, S. B. Ross, *J. Med. Chem.* **1977**, *21*, 56.
[72] T. Honda, T. Makino, T. Nagafuji, Y. Kitoh, N. Kimura,„ Japan, **1996**.
[73] A. Carlsson, M. Lindqvist, J. Wysokowski, H. Corrodi, U. Junggren, *Acta Pharm. Suecica* **1970**, *7*, 292.
[74] L. Fedina, A. Lundberg, L. Vyklicky, *Acta Physiol. Scand.* **1971**, *83*, 495.
[75] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin, *Alabama J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[76] O. Mekenyan, C. Mercier, D. Bonchev, J. E. Dubois, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 811.
[77] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[78] C. Hansch, W. R. Glave, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 112.
[79] D. F. Marsh, D. A. Herring, *J. Phamacol. Exp. Ther.* **1950**, *100*, 298.
[80] H. Corrodi, H. Perrson, A. Carlsson, J. Roberts, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 751.
[81] G. Tsatsas, A. Parrea-Sandris, C. Sandris, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 489.
[82] A. L. Mueller, S. T. Moe, M. F. Balandrin, B. C. Vanwagenen, E. G. Delmar, L. D. Artman, R. M. Barmore, D. L. Smith„, USA, **1997**.
[83] J. R. Carson, H. R. Almond, M. D. Brannan, R. J. Carmosin, S. F. Flaim, A. Gill, M. M. Gleason, S. L. Keely, D. W. Ludovici, P. M. Pitis, M. C. Rebarchak, F. J. Villani, *J. Med. Chem.* **1988**, *630-6*.
[84] J. T. Konkel, J. Fan, B. Jayachandran, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 27.
[85] S. Jordan, J. L. Eberling, K. S. Bankiewicz, S. Krzysztof, D. Rosenberg, P. G. Coxson, H. F. VanBrocklin, J. P. O›Neil, M. E. Emborg, W. J. Jagust, *Brain Res.* **1997**, *750*, 264.
[86] C. J. Endres, S. Swaminathan, O. T. DeJesus, M. Sievert, A. E. Ruoho, D. Murali, S. G. Rommelfanger, J. E. Holden, *Life Sci.* **1997**, *60*, 2399.
[87] A. Morino, I. Morita, S. Tada, „*Preparation and formulation of sulfonanilide derivatives in treating urinary incontinence*“, WO9112236, **1991**.
[88] R. Price, M. Albores, R. L. Wain, *Ann. Appl. Biol.* **1978**, *89*, 479.
[89] B. R. Lucchesi, H. F. Hardman, *J. Phamacol. Exp. Ther.* **1961**, *132*, 372.
[90] K. Schromm, E. O. Renth, A. Mentrup, R. Reichl, „*Nouveaux phenylaminoalcanes et procédes pour les fabriquer*“, BE766654, **1971**.
[91] J. R. Carson, „*Phenylethynylphenalkylamines for the treatment of hypertension and angina*“,

EP145361, **1985**.
[92] R. E. Counsell, T. D. Smith, V. V. Ranade, O. P. D. Noronha, P. Desai, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 684.
[93] M. A. Hjort, L. O. Randall, E. J. De Beer, *J. Phamacol. Exp. Ther.* **1948**, *92*, 283.
[94] B. Rabinowitz, L. Chuck, M. Kligerman, W. W. Parmley, *Am. J. Physiol.* **1975**, *229*, 582.
[95] M. C. Michel, B. Kenny, D. A. Schwinn, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.* **1995**, *352*, 1.
[96] www.erowid.org, **2006**.
[97] M. A. Torres, B. Cassels, M. C. Rezende, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1239.
[98] C. L .Zirkle, C. Kaiser, D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, A. Burger, *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1265.
[99] M. Psiorz, V. Trach, „*Preparation of (heterocyclylalkyl)paracyclophanes and analogs as cardiovascular agents*“, EP450429, **1991**.
[100] R. A. Lyon, M. Titeler, J. D. McKenny, P. S. Magee, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 630.
[101] D. Vonlanthen, „*Thiophen-Bioisostere von Amphetaminen*“, Berner Fachhochschule, Technik und Archidektur Burgdorf, Abteilung Chemie (Burgdorf), **2001**.
[102] D. Vonlanthen, „*Struktur-Aktivitäts Beziehungen von halluzinogenen und entaktogenen Phenethylaminen: Design und Synthese von Thiophen-Bioisosteren*“, Berner Fachhochschule, Technik und Archidektur Burgdorf, Abteilung Chemie (Burgdorf), **2002**.
[103] Y. L. Gol'dfarb, M. A. Kalik, V. K. Zav'yalova, E. F. Lavretskaya, S. A. Sukhanova, *Heterocycl. Chem.* **1985**, 926.
[104] Y. L. Gol'dfarb, M. B. Ibragimova, O. A. Kalinovskii, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1962**, 1029.
[105] W. C. McCarthy, B. T. Ho, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4110.
[106] W. O. Foye, *Ann. Pharmacother.* **1992**, *26*, 1144.
[107] M. Onoda M. Shinoda, K. Sato, K. Nemoto, A. Kamogawa, *Yakugaku Zasshi* **1978**, *98*, 1512.
[108] D. Trachsel, V. Setola, B. Roth, *unveröffentlichte Arbeiten*, **2008**.
[109] P. Gerber. *Moloc, a Molecular Design Software Suite*, http://www.moloc.ch, **2010**.
[110] P. Gerber. Diese Software wurde großzügigerweise von Paul Gerber zur Verfügung gestellt, herzlichen Dank!, **2010**.
[111] Mit bestem Dank an Daniel Bur!, **2010**.

Exkurs: Drug Discrimination

Drug Discrimination: Substanzen erkennen

Drug Discrimination-Studien (DD Studien) nennt man eine bestimmte Art von Verhaltensexperimenten, in denen man sich die Fähigkeit mancher Tiere zunutze macht, dass sie nach entsprechendem Training die Wirkung eines bestimmten, meist ZNS-wirksamen Stoffes von einer neutralen Substanz (z.B. Kochsalz) unterscheiden können. Ist das trainierte Tier fähig, zwischen einer *Training Drug* und der neutralen Substanz zu unterscheiden, so kann eine Dritt- oder Prüfsubstanz im trainierten Tier auf ihre Fähigkeit hin untersucht werden, die Effekte der Training Drug zu imitieren. Falls eine Prüfsubstanz dem Tier vorspiegelt, der Training Drug ähnlich zu sein, dann wird das Versuchstier sich entsprechend wie bei der Training Drug verhalten. Ist dies der Fall, so kann zumindest von einer Verwandtschaft zwischen der Training Drug und der Prüfsubstanz ausgegangen werden. Das erlaubt eine Vielzahl von Versuchen, die auf einer mehr ganzheitlichen Effekt-Ebene beruhen und nicht nur ein isoliertes Rezeptorsystem betrachten – obgleich letzteres mit entsprechenden Versuchsbedingungen, z. B. bei Blockade-Experimenten, in DD-Studien ebenfalls möglich ist.

Ein Vorteil der DD ist, dass die beobachteten *In-vivo*-Effekte am Versuchstier besser auf den Menschen übertragbar sind als bei den meisten anderen pharmakologischen Experimenten. Bei vielen anderen Tierversuchen ist die Übertragbarkeit auf den Menschen oft schwierig, und bei *In-vitro*-Versuchen häufig unmöglich. So lassen sich die subjektiven Effekte im Menschen, die über Fragebögen ermittelt wurden, und die Ergebnisse von DD-Studien mit Menschen gut in Einklang bringen [1].

Die DD ist eine ausgeklügelte Technik, die durch ihren Nutzen immer häufiger Anwendung findet. In diesem Exkurs werden nur ganz grundlegende Prinzipien erklärt und anhand einiger Anwendungsbeispiele wird gezeigt, wie vielfältig die Methode angewendet werden kann.

Prinzipielles Vorgehen

Wie bereits erwähnt, müssen die Tiere vor den eigentlichen Experimenten (dem Vergleichen der Training Drug mit einer Prüfsubstanz) das Unterscheiden oder Diskriminieren erst in einem langwierigen Training erlernen. Als besonders günstig für die DD haben sich als Versuchstiere Ratten erwiesen, so dass heute in den meisten Experimenten diese Spezies zum Einsatz kommt. Dabei lernen die Versuchstiere, eine Training Drug von einem neutralen, wirkungslosen Vehikel (z.B. NaCl) zu unterscheiden und in einem Käfig eine von mehreren zur Auswahl stehenden Tasten zu drücken, um danach bei richtiger Entscheidung eine Belohnung (z.B. Futterpellets) zu erhalten. Damit der Geschmack oder der Geruch der Substanzen auf die Entscheidung keinen Einfluss nehmen können, werden die Stoffe meist in die Bauchhöhle, also intraperitoneal (i.p.) injiziert.

Die einzelnen Schritte des Trainings sind in Abb. 1 mit Ratten gezeigt: Im Bild **a)** lernt das Tier zuerst, dass es in einem Testkäfig immer nur dann Futter erhält, wenn es nach Verabreichung des neutralen Vehikels (z.B. Kochsalzlösung), mehrere Male hintereinander die linke Taste (*Lever*) drückt. Im nächsten Stadium **b)**, wenn dem Tier die Training Drug verabreicht wurde, ist die linke Taste inaktiv, und das Tier erhält nur Futter, wenn es die rechte Taste drückt. Solche Trainingssessions finden regelmäßig über mehrere Monate statt, bis die Ratte zuverlässig auf die verabreichte Substanz reagiert. In der Regel kann man bei gut trainierten Ratten etwa 80–90% Trefferquote erzielen. Dann kann mit dem Test **c)** begonnen werden: Die Ratte bekommt nun einen anderen Stoff (*Test Drug*) verabreicht und muss sich entscheiden, von welcher Taste sie nun eine Belohnung erhält. Drückt die Ratte dabei die Taste, die dem neutralen Vehikel entspricht, so zeigt die verabreichte Prüfsubstanz wenig oder keine pharmakologische Ähnlichkeit zur Training Drug. Wird hingegen die Taste, die während den vorhergehenden Training Sessions der Training Drug zugewiesen wurde, gedrückt, so kann von einer gewissen Verwandtschaft der Prüfsubstanz mit der Training Drug ausgegangen werden. Ein wichtiger Aspekt für die Aussagekraft des Tests ist es, dass das Tier nicht immer bei der ersten Berührung der Taste eine Belohnung bekommt, sondern erst nach mehrmaligem aufeinanderfolgendem Drücken derselben richtigen Taste. Man spricht von einer *Fixed ratio*. Eine Fixed ratio von 10 bedeutet, dass das Tier erst mit Futter belohnt wird, wenn es 10-mal aufeinanderfolgend die richtige Taste gedrückt hat. Da in diesem Experiment zwei Tasten (Lever) vorhanden sind, spricht man auch vom 2-Lever-Experiment.

Trainierte Ratten können nach entsprechenden Pausen und weiterem Training die Fähigkeit beibehalten, zwischen zwei Stoffen unterscheiden zu können. Es muss berücksichtigt werden, dass die Tiere eventuell auch gegenüber bestimmten Training Drugs eine Toleranz entwickeln können. Das muss regelmäßig überprüft werden und erfordert in manchen Fällen entsprechend längere Pausen zwischen den einzelnen Versuchen mit solchen Stoffen. Da die Wiedererkennung einer Training Drug immer dosisabhängig ist, kann man regelmäßig eine Dosis-Wirkungs-Kurve aufzeichnen und überprüfen, ob sie über längere Zeit konstant bleibt.

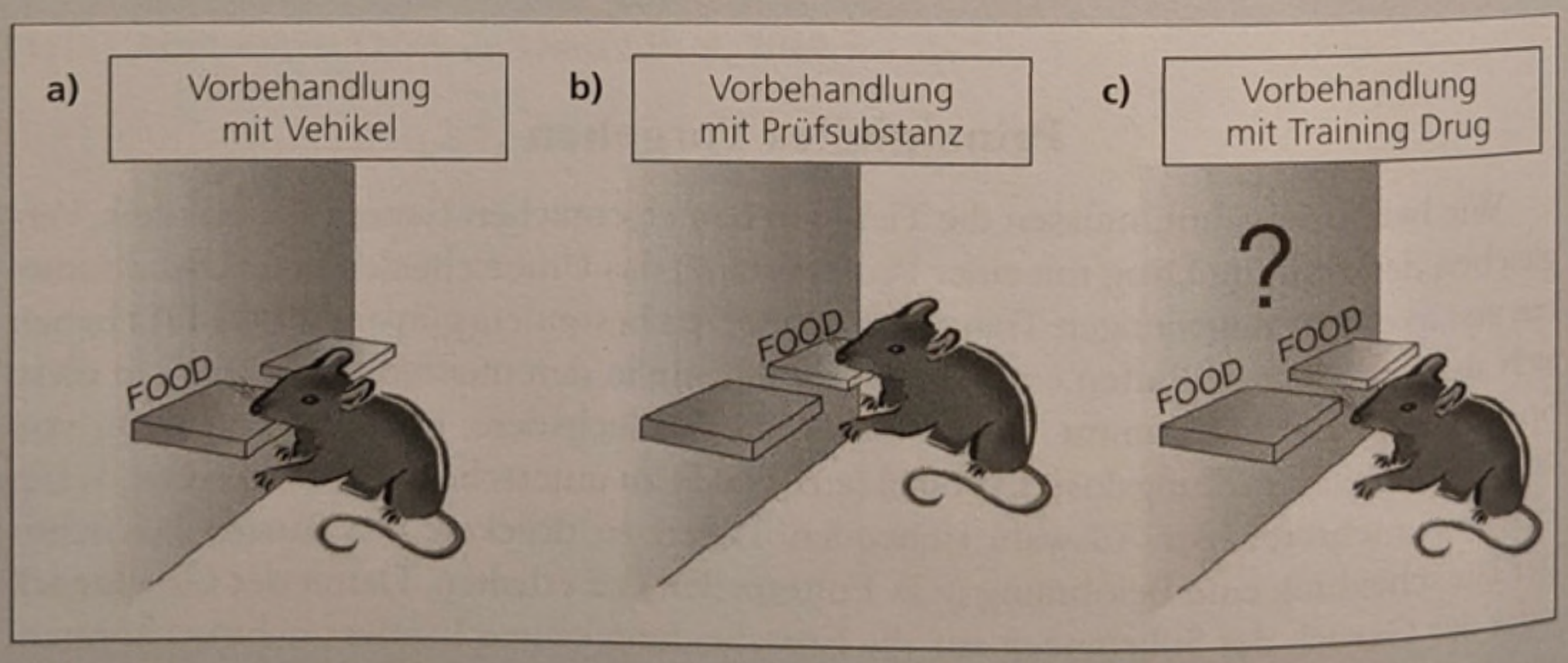


Abb. 1. Das prinzipielle schrittweise Vorgehen bei DD-Studien [2]

Begriffserklärungen

Versuchs-„Tier": Am häufigsten werden Ratten für DD-Studien verwendet, aber beispielsweise auch Tauben oder Affen; und auch der Mensch wird nicht selten zu DD-Studien herangezogen [3]. Menschen eignen sich für DD-Studien nicht immer optimal, da sie möglicherweise zu viel „denken" und den Effekt zu analysieren versuchen, anstatt einfach nur auf den Reiz zu reagieren [4].

Discriminative Stimulus nennt man den Effekt, der ein Stoff im Versuchstier auslöst und der dazu beiträgt, dass das Versuchstier zwischen zwei Stoffen unterscheiden kann. Er ist vergleichbar mit einer Art Reiz, der mit einer Belohnung in Verbindung gebracht wird. Somit ist es eine besondere Art einer konditionierten Verhaltensweise. Der diskriminative Stimulus entsteht demnach ausgehend von der Training Drug. Unterschiedliche Dosen von Stoffen können unterschiedliche Stimuli erzeugen. Je nach Selektivitätsprofil können am diskriminativen Stimulus mehrere Targets beteiligt sein, oder aber auch nur ein einziges Target.

Generalisation bedeutet, dass ein Stoff, der als Test Drug verabreicht wird, bei einer bestimmten Dosis das Tier dazu bringt, immer wieder dieselbe Taste zu drücken, von der es während des Trainings mit einer bestimmten Training Drug gewohnt war, eine Belohnung zu bekommen. Die Antwort des Tiers wird in „*% appropriate lever response*" angegeben. Man spricht davon, dass der diskriminative Stimulus der Training Drug für die Test Drug generalisiert.

Substitution: Wenn Stoff A (Test Drug) voll für Stoff B (Training Drug) substituiert, bedeutet das, dass das Tier zuverlässig und im selben Ausmaß nach Verabreichung der Test Drug die Taste drückt, von dem es nach Gabe der Training Drug eine Belohnung erwartet. Das bedeutet noch nicht unbedingt, dass den beiden Stoffen derselbe Wirkmechanismus zugrunde liegt, sondern nur, dass dieselben Transmittersysteme beteiligt sind. So generalisieren Dopamintransporter (DAT) Hemmstoffe in der Regel auch für Dopamin-Releaser. Wenn das Versuchstier in mehr als 80% der Fälle die Test Drug für die Training Drug hält, spricht man von voller Substitution oder voller Generalisierung. Abb. 2 zeigt typische *Dose-Response*-Kurven von DD-Studien: Die Training Drug selbst führt bei 5mg/kg zu 95% dazu, dass das Tier die Taste für die Training Drug drückt. Test Drug 1 ist weniger potent als die Training Drug, substituiert aber bei 9mg/kg immer noch zu über 80% für die Training Drug.

Partial Substitution: Wenn die Test Drug dazu führt, dass sie die trainierten Tiere zwar erkennen, aber selbst bei ausreichender Dosierung deutlich mehr Fehler machen, als mit der Training Drug, dann substituiert die Test Drug eben nur zu einem gewissen Prozentsatz für die Training Drug. Wenn der Prozentsatz zwischen 20 und 80% liegt, spricht man von partieller Substitution. Das bedeutet, dass den beiden Stoffen zumindest teilweise ähnliche Wirkmechanismen zugrunde liegen, aber womöglich noch andere Effekte eine Rolle spielen. In Abb. 2 ist die Dosis-Wirkungs-Kurve von Test Drug 2 repräsentativ für eine partielle Substitution. So wird selbst bei höheren Dosierungen nicht mehr als 65% Substitution erreicht [2].

No substitution bedeutet, dass die Test Drug in weniger als 20% der Tests dazu führt, dass das Tier die Taste für die Training Drug wählt, oder anders formuliert, zu 80% die Test Drug für Kochsalz hält. In Abb.2 entspricht dies Test Drug 3, die für Kochsalz gehalten wird.

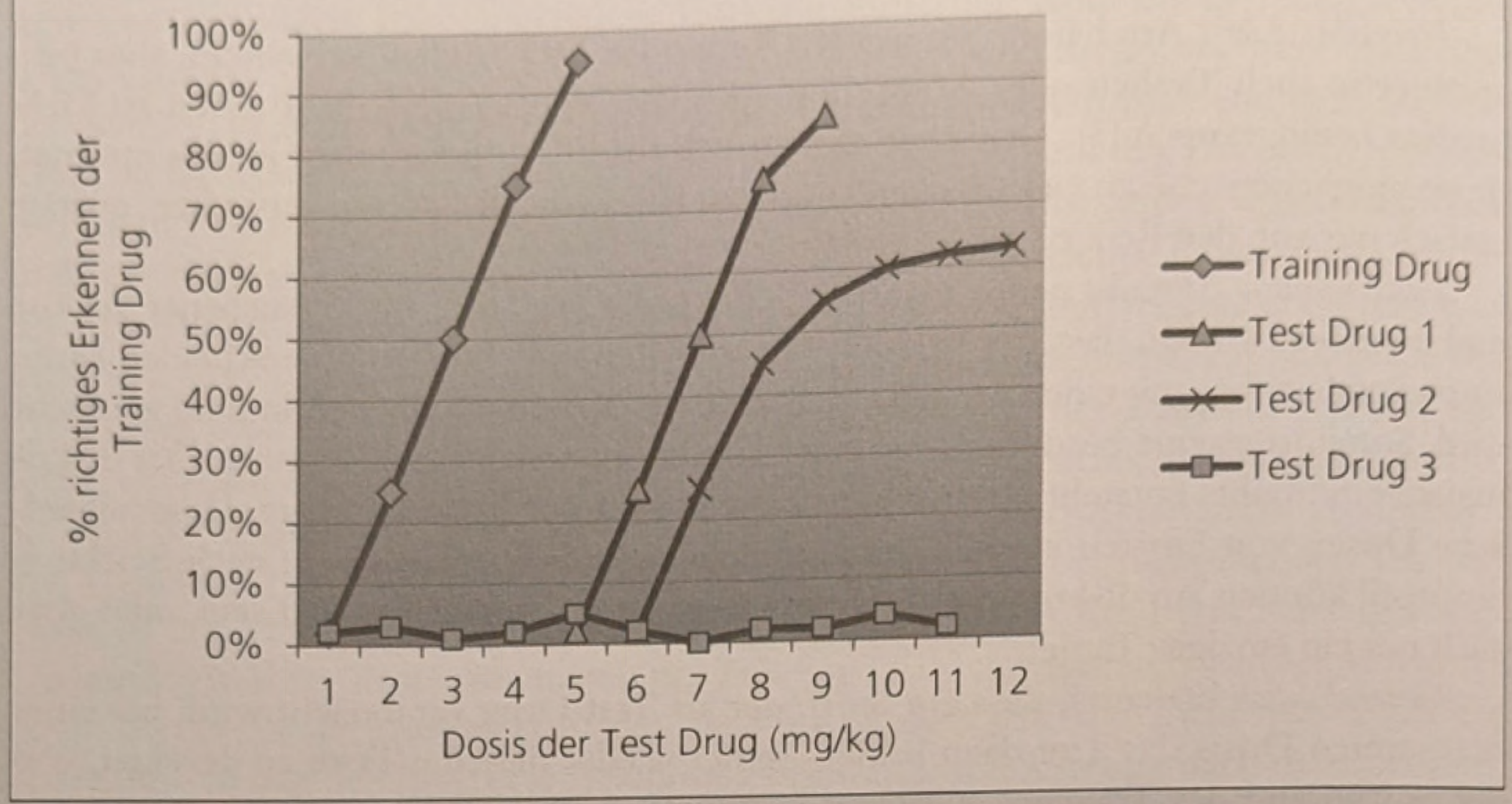


Abb. 2. Dosis-Wirkungs-Kurven verschiedener Test Drugs

Disruption bedeutet, dass eine Test Drug beim Tier das erlernte Taste-Drück-Verhalten unterbindet. Das kann mehrere Ursachen haben, die oft in einer zu hohen Dosierung, Akkumulation oder starker Toxizität verbunden sind.

Blockade Tests nennt man Versuche, bei denen der diskriminative Stimulus auf pharmakologischer Ebene untersucht wird. Dabei wird keine Test Drug gegeben, wie bei Generalisierungs-Experimenten, sondern die Training Drug in Kombination mit einem anderen Stoff, der selektiv Einfluss auf ein bestimmtes Target oder einen Pathway nimmt. Bei erfolgreichen Blockade-Tests kann die Substitution der Training Drug auch auf unter 20% abnehmen. In so einem Fall spricht man von Antagonisierung des Effekts.

2-Lever Verfahren nennt man das herkömmliche Verfahren, bei dem die Versuchsobjekte die Test Drug als Training Drug oder Kochsalzlösung beurteilen müssen. Im Abschnitt „Prinzipielles Vorgehen" ist das 2-Lever-Verfahren genau beschrieben.

Das *3-Lever Verfahren* gilt im Vergleich zum herkömmlichen 2-Lever-Verfahren als sensitiver. Dabei wird einem Tier beigebracht, zwischen zwei aktiven Training Drugs und Kochsalz zu unterscheiden. Der Vorteil dieser Methode ist es, dass die Tiere „mehr können" und im Zweifelsfall eine größere Auswahl haben. *Goodwin*, *Pynnonen* und *Baker* untersuchten im Jahr 2003 mit dieser Methode die Wirkung und mögliche Wirkmechanismen von 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA, siehe Kapitel 7.5.6).

Symmetric Generalisation: Wenn zwei verschiedene Stoffe auf ihren Wirkmechanismus hin untersucht werden sollen, kann man einen Teil der Versuchstiere darauf trainieren, Stoff A vom Vehikel (z.B. NaCl) zu unterscheiden, und den anderen Teil darauf trainieren, Stoff B von Kochsalz zu unterscheiden. Wenn die Tiere dann in einer Diskriminationsstudie in beiden Fällen die Test Drug für die Training Drug halten, spricht man von *symmetrischer Generalisierung* und kann davon ausgehen, dass beide Stoffe

tatsächlich auf sehr ähnlicher Ebene wirken (Drug A substituiert für Drug B, und umgekehrt).

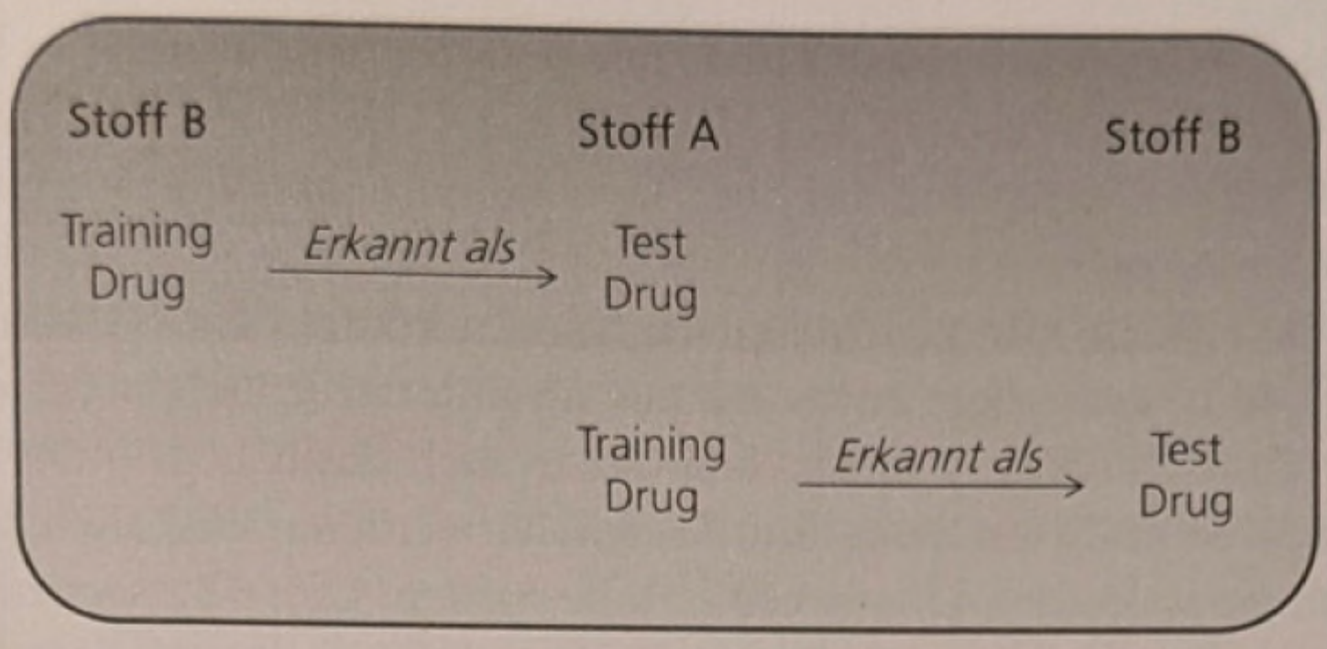


Abb. 3. Symmetrische Generalisierung

Von *asymmetrischer Generalisierung* wird gesprochen, wenn Drug-B-trainierte Versuchstiere sehr wohl einen Stoff A für Stoff B halten, umgekehrt aber Tiere, die Drug A von Kochsalz unterscheiden können, den Stoff B nicht für Stoff A halten. Das bedeutet, dass den beiden Stoffen A und B zwar ein ähnlicher diskriminativer Stimulus zugrunde liegt, aber dennoch deutliche Unterschiede hinsichtlich des diskriminativen Stimulus vorhanden sind (Drug A substituiert für Drug B, aber nicht umgekehrt).

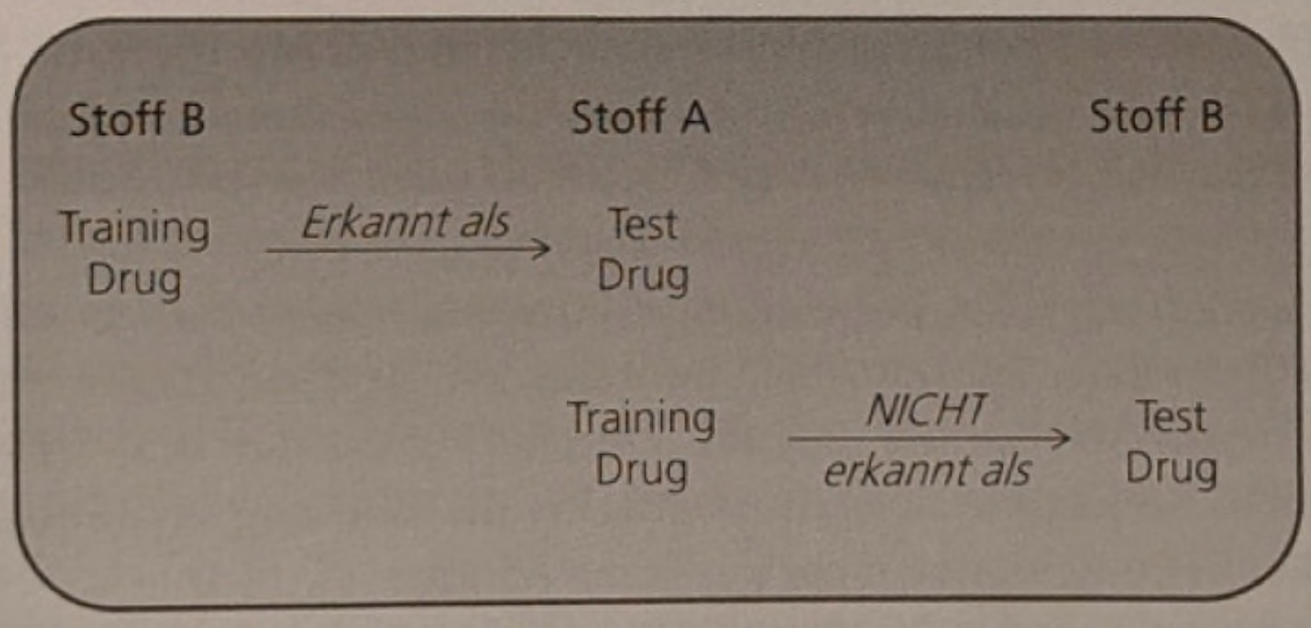


Abb. 4. Asymmetrische Generalisierung

Mögliche Anwendungsgebiete

DD-Studien können auf unterschiedlichste Fragestellungen angewendet werden und werden vor allem im Bereich ZNS-aktiver Substanzen genutzt. Dabei spielt es keine Rolle, ob die untersuchten Substanzen ein Suchtpotenzial besitzen oder nicht, obschon auch darüber mit Hilfe von DD-Studien recht effizient eine Aussage getroffen werden kann. Auch Antidepressiva, Analgetika, Neuroleptika oder Anxiolytika können mit DD-Studien untersucht und verglichen werden [3]. Wichtig ist, dass die Substanzen einen akuten Effekt ausüben.

- Der einfachste Fall ist eine *Generalisierungsstudie*. Dabei wird getestet, wie ähnlich die akuten Effekte einer Test Drug im Vergleich zu der jeweiligen Training Drug sind.
- Auf diese Art können nicht nur neue Stoffe untersucht werden, es kann auch untersucht werden, welchen Beitrag *Metabolite* zur Wirkung leisten. Dazu werden vermeintlich aktive Metabolite auf ihre Generalisierungsfähigkeit zum eigentlichen Stoff hin untersucht.
- Gerade die Effekte von psychoaktiven Stoffen können enorm von der *Dosis* abhängen. Die Ursache liegt entweder nur im unterschiedlichen subjektiven Befinden bei unterschiedlicher Dosis, kann aber auch darin begründet sein, dass die Substanzen bei höherer Dosis ihre Selektivität verlieren und auch andere Targets betreffen, die in kleinen Dosen keine Rolle spielen. Diese Tatsache hat zwei Konsequenzen: Einmal kann das Ergebnis einer DD-Studie mit ein und derselben Test- und einer Training Drug in unterschiedlichen Dosierungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zum anderen kann man diese Tatsache auch gezielt für Untersuchungen ausnutzen. Bildhaft gesprochen unterscheidet sich die Wirkung von zwei Dezilitern Wein gravierend von der Wirkung von zwei Litern Wein, und die Effekte haben fast nichts Gemeinsames mehr. Die Effekte von zwei Litern Wein haben womöglich mehr Ähnlichkeit mit denen eines Narkosemittels als mit denjenigen eines kleinen Glases Wein.
- Um den zugrundeliegenden Wirkmechanismus zu untersuchen, können sogenannte *Blockade-Tests* gemacht werden. Dabei wird der Einfluss eines selektiven Hemmstoffes auf den diskriminativen Stimulus der Training Drug untersucht. Auf ähnliche Weise können auch *Potenzierungs-Tests* durchgeführt werden. Dabei werden Stoffe auf ihre Fähigkeit hin untersucht, den diskriminativen Stimulus einer Training Drug zu potenzieren. Mit Blockade- oder Potenzierungs-Tests können aber auch Studien zu Transportmechanismen oder Metabolismuswegen gemacht werden.
- Durch gezielte Injektion in bestimmte Hirnareale kann mittels DD-Studien der genaue *Wirkort* einer Substanz bestimmt werden. Es können auch unterschiedliche Versuche angestellt werden, um die Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke zu untersuchen. So kann man auch umgekehrt die Wirkung von Substanzen testen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können.
- Natürlich kann auch das *Missbrauchspotenzial* einer Substanz in DD-Studien untersucht werden. Wenn eine Test Drug für eine Training Drug substituiert, die ein Missbrauchspotenzial hat, kann darauf geschlossen werden, dass die Test Drug potenziell auch missbraucht werden kann. So substituiert z.B. das Opioid Loperamid, das bei Durchfallerkrankungen eingesetzt wird, nicht für andere Opioide wie Fentanyl [5].

Es sind noch viele andere Bereiche denkbar, in denen DD-Studien genutzt werden können, auf welche hier jedoch nicht eingegangen wird. Um einen Einblick in praktische Anwendungsbereiche zu geben, sollen nun aus dem Bereich der Phenethylamine einige konkrete Beispiele genannt werden. Im Internet steht eine Datenbank zur Verfügung, in der die Ergebnisse von bisher veröffentlichten DD-Studien gespeichert sind [3]. Sie gibt

via verschiedenste Suchkriterien Auskunft über Anwendungsgebiete, konkrete Beispiele, bestimmte Stoffe und Verfahren und sei jedem Interessierten empfohlen.

Anwendungsbeispiele

Als Beispiel für eine *symmetrische Generalisierung* dienen die klassischen Psychedelika 5-MeO-DMT, LSD, DOM und Mescalin. Unabhängig davon, welche der Substanzen als Training Drug verwendet wird, werden die anderen in entsprechenden Dosisbereichen von den Versuchstieren eher für die Training Drug gehalten als für Kochsalz [6]. Dieser Befund wird damit erklärt, dass die Substanzen alle zumindest in einem gewissen Maße als Serotonin 5-HT_2-Agonisten wirken. Mit Hilfe von Blockade-Tests konnte dies weiter bestätigt werden. Wird vor der Gabe des Psychedelikums DOM als Training Drug der potente Serotonin 5-HT_{2A}-Antagonist Ketanserin verabreicht, wird die Training Drug DOM für Kochsalz gehalten [7]. Anhand klassischer Psychedelika konnten *Sadzot* et al. eine Korrelation zwischen ihrer Potenz im Menschen und Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor aufstellen [8]. Zudem existiert eine gute Korrelation zwischen der ermittelten Dosis aus DD-Studien und der Dosis diverser Psychedelika beim Menschen [7].

Da sich das Entaktogen MDMA (Ecstasy, siehe Kapitel 7.5.6) mit 2-Lever-Experimenten nicht eindeutig klassifizieren lässt, benutzte die Arbeitsgruppe um *Goodwin* verschiedene 3-Lever-Verfahren, die als sensitiver gelten. In einem ersten 3-Lever-Experiment trainierten sie Ratten darauf hin, MDMA, Amphetamin und Kochsalz zu unterscheiden. Wenn diesen Ratten LSD gegeben wurde, hielten sie es eher für MDMA als für Amphetamin. Auch Fenfluramin (siehe Kapitel 6.2.2) substituiert unter diesen Bedingungen für MDMA und nicht für Amphetamin [9]. In einem anderen Experiment trainierten sie Ratten, zwischen MDMA, LSD und Kochsalz zu unterscheiden [10]. Bei diesen Ratten substituierte Amphetamin als Dopaminreleaser nur teilweise für MDMA. Der Serotoninreleaser Fenfluramin substituierte gut für MDMA, und das beste Substitutionsergebnis wurde mit einer Mischung aus kleinen Dosen Amphetamin mit Fenfluramin erzielt. Dieses 3-Lever-Verfahren nutzten die Forscher auch, um Blockade-Tests durchzuführen und fanden, dass weder ein reiner Serotonin-5-HT_{2A}-Antagonist noch ein Dopaminantagonist in der Lage war, den diskriminativen Stimulus von MDMA zu blockieren, während der diskriminative Stimulus von LSD durch die vorherige Gabe des 5-HT_{2A}-Antagonisten komplett blockiert wird [10]. Aufgrund von *In-vitro*-Untersuchungen ist bekannt, dass an der Wirkung von MDMA mehrere Transmittersyteme beteiligt sind. Die Ergebnisse aus den DD-Studien bestätigen dies [11]. So wirkt MDMA zwar als potenter Releaser von Serotonin, Norepinephrin und weniger auch Dopamin, hat aber nahezu keine Affinität (8–10µM) zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren [12], die als das Target von klassischen Psychedelika angenommen werden (siehe Kapitel 8.5.1). Das erklärt, weshalb MDMA nicht für LSD substituiert.

Wie dem Exkurs zu Monoamintransportern entnommen werden kann, führt Cocain zu einer Erhöhung von Dopamin, Serotonin und Norepinephrin im synaptischen Spalt, indem es die Transporter in der Reihenfolge 5-HT > DA > NE hemmt. MDMA beeinflusst die Transmitterkonzentration in erster Linie über einen Release-Mechanismus.

Die Intensitätsreihenfolge ist dabei: 5-HT > NE >> DA. Man erklärt sich die relativ schwach stimulierende Wirkung von MDMA dadurch, dass die Effekte auf den Dopaminhaushalt verglichen mit Serotonin und Norepinephrin eher gering sind. Bei Cocain sind die Effekte auf das dopaminerge System fast gleichstark wie diejenigen auf das serotonerge System.

Das könnte erklären, weshalb eine *asymmetrische Generalisierung* zwischen MDMA und Cocain vorliegt: Wenn beispielsweise zwei Gruppen von Ratten trainiert wurden, entweder den 5-HT > NE >> DA Releaser MDMA oder den 5-HT > DA > NE Transporterinhibitor Cocain von Kochsalz zu unterscheiden, dann empfinden zwar die MDMA-trainierten Ratten Cocain als MDMA-ähnlich, aber nicht umgekehrt: Cocain-trainierte Ratten empfinden MDMA nicht als cocainähnlich [13].

Glennon untersuchte mehrere missbräuchlich genutzte Stoffe des Phenethylamin-Typs in DD-Studien und konnte sie bezüglich ihrer Wirkung in die drei Hauptgruppen Stimulantien, Halluzinogene und andere („Others") einteilen [7]. Er stellte das in DD-Studien und auch das im Menschen teilweise auftretende Überlagern der diskriminativen Effekte resp. der Wirkungen in einem *Venn*-Diagramm grafisch dar (siehe Abb. 18 im Kapitel 7.5.6.7). Da der Begriff „Halluzinogene" insbesondere bei den Phenylalkylaminen irreführend ist, sollte jedoch „Psychedelika" an dessen Stelle verwendet werden (siehe Kapitel 8.5.18), und „Others" wird mit den Entaktogenen abgedeckt.

Schlussfolgerungen

Drug-Discrimination-Studien eignen sich besonders für die Untersuchung von ZNS-wirksamen Substanzen und ermöglichen einen groben Rückschluss auf die Wirkung im Menschen [1]. Da die tatsächliche Wirkung ein komplexes Zusammenspiel von vielen, oft schlecht vorhersagbaren, vielschichtigen und sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren darstellt, ist es unmöglich von einem bekannten Target auf den vermittelten Effekt im Menschen zurückzuschließen.

Oft werden in der Medizinalchemie Stoffe über die Affinität zu einem oder im besseren Fall zu mehreren Targets charakterisiert, um deren (Rezeptor)profil oder Selektivität zu bestimmen. Es ist selbst mit den heutigen High-Throughput-Screening-Methoden (HTS) nicht möglich, alle Targets zu erfassen. Dazu kommt die Tatsache, dass immer wieder neue Targets entdeckt werden. Der nächste Schritt hin zu einer ganzheitlichen Charakterisierung ist eine funktionelle Untersuchung (siehe auch Exkurs Aspekte der molekularen Pharmakologie) an all den Targets, die sich im ersten Schritt als wichtig herausgestellt haben. Wie sich in den letzten Jahren mit der funktionellen Selektivität zeigte, ist eine simple Aussage wie „Serotonin-5-HT_{2A}-Agonist" oder „Adrenerger β_2-Antagonist" heutzutage unpräzise, und es müssen die genauen *Signalling Pathways* (Signaltransduktionspfade) untersucht werden, um die zugrunde liegenden Wirkmechanismen näher aufzudecken. Wenn dann noch alle ADME-(Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion)-Faktoren berücksichtigt werden, wäre es zumindest theoretisch möglich, eine gute Vorhersage der Wirkung einer neuen Verbindung zu machen. In Abb. 5 sind unter Vernachlässigung der ADME sehr vereinfacht die Schritte gezeigt, die zwischen DRUG und Effekt stehen.

Mit DD-Untersuchungen können die *In-vitro*-Faktoren, die zwischen einer Drug und ihrer tatsächlichen Wirkung „herausgekürzt" werden, und – bei entsprechender Versuchsanordnung – Stoffe in der Summe ihrer akuten *In-vivo*-Wirkebene untersucht und verglichen werden, da sich der diskriminierende Stimulus aus dem Zusammenspiel dieser Faktoren zusammensetzt und die einzigartige Signatur eines Stoffes auf medizinalchemischer und physiologischer Ebene zumindest teilweise reflektiert. Das ist jedoch noch nicht alles: Mit entsprechenden Blockade-Versuchen oder mit Stoffmischungen können auch Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Mechanismen gezogen werden. Demnach kann es mit DD-Studien gelingen, über das biologische Target hinaus sich einen Schritt der ganzheitlichen Wirkung zu nähern.

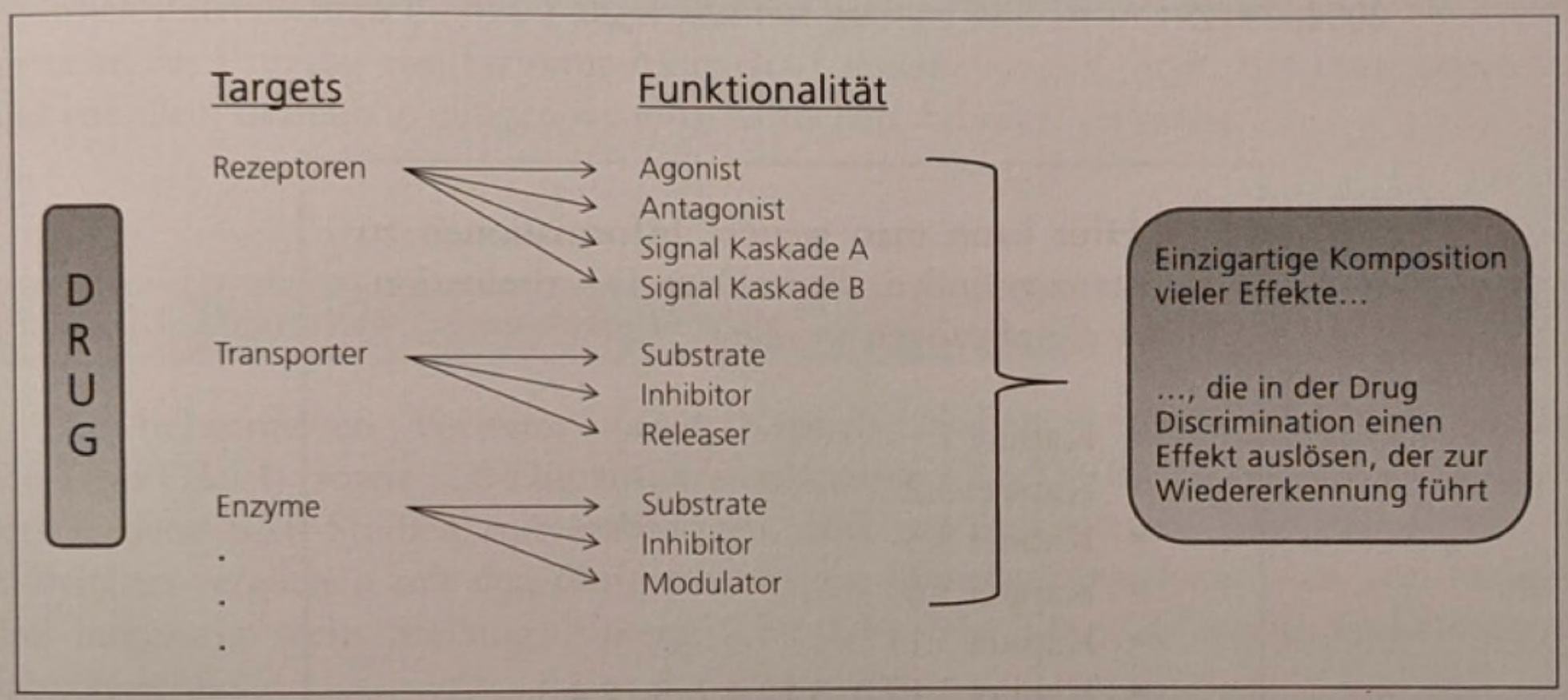


Abb. 5. Wege von der Drug zum beobachteten Effekt unter Vernachlässigung der ADME

Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass DD-Studien alleine relativ wenig Aussagekraft bezüglich der Mechanismen haben, welche für die beobachteten Wirkungen beteiligt sind, aber zusammen mit den klassischen pharmakologischen Methoden (Bindungsstudien und Funktionalität), können sie Informationen liefern, die allein aus *In-vitro*-Versuchen nicht klar ersichtlich sind.

Die folgende Übersicht zeigt, in welchen Kapiteln man weitere Informationen zu Substanzen finden kann, die in Diskriminationsstudien einbezogen wurden.

Literatur

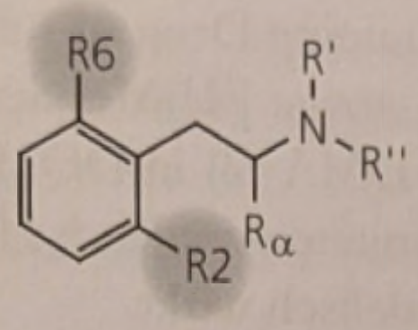
[1] C. R. Schuster, C. E. Johanson. *Psychopharmacol. Ser.* **1988**, *4*, 161.
[2] M. Solinas, L. V. Panlilio, Z. Justinova, S. Yasar, S. R. Goldberg. *Nat. Protoc.* **2006**, *1*, 1194.
[3] www.dd-database.org
[4] I. Jerome. Personal communication. In 2006.
[5] T. Yanagita, K. Miyasato, J. Sato. *NIDA Res. Monogr.* **1979**, *27*, 106.

[6] R. A. Glennon. *NIDA Res. Monogr.* **1991**, 25.
[7] R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1999**, *64*, 251.
[8] B. Sadzot, J. M. Baraban, R. A. Glennon, R. A. Lyon, S. Leonhardt, C. R. Jan, M. Titeler. *Psychopharmacology (Berl)* **1989**, *98*, 495.
[9] L. E. Baker, M. M. Taylor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *57*, 737.
[10] A. K. Goodwin, D. M. Pynnonen, L. E. Baker. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2003**, *74*, 987.
[11] R. B. Rothman, M. H. Baumann, C. M. Dersch, D. V. Romero, K. C. Rice, F. I. Carroll, J. S. Partilla. *Synapse* **2001**, *39*, 32.
[12] N. P. D. S. Program. http://pdsp.med.unc.edu/
[13] N. Khorana, M. R. Pullagurla, R. Young, R. A. Glennon. *Drug Alcohol Depend.* **2004**, *74*, 281.

Hier kann man weitere Informationen zu Substanzen finden, die in Drug-Discrimination-Studien einbezogen wurden:

- Kapitel 1
- Kapitel 3.2
- Kapitel 3.5
- Kapitel 3.6
- Kapitel 3.11
- Kapitel 3.12.3, 3.12.4.2, 3.12.4.3
- Kapitel 3.13
- Kapitel 6.1.1
- Kapitel 6.2.1, 6.2.2.4
- Kapitel 6.3.3, 6.3.4, 6.3.6
- Kapitel 7.1.1
- Kapitel 7.2.1
- Kapitel 7.3.1, 7.3.3.1, 7.3.3.3
- Kapitel 7.4.1
- Kapitel 7.5.4.1, 7.5.6.7, 7.5.7.2, 7.5.7.3 7.5.7.4, 7.5.7.7, 7.5.8
- Kapitel 7.6.1
- Kapitel 8.1.1
- Kapitel 8.2
- Kapitel 8.4.1.2, 8.4.7, 8.4.8.2
- Kapitel 8.5.3, 8.5.4, 8.5.14, 8.5.17 8.5.22, 8.5.23, 8.5.27.1, 8.5.27.2, 8.5.28
- Kapitel 10.1

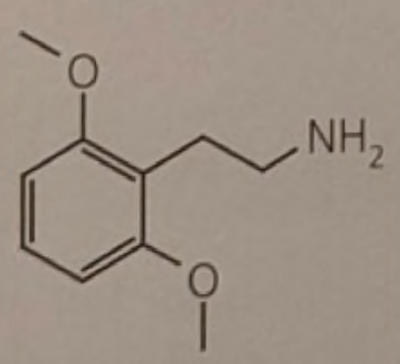
7.4. 2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine



Die Suche nach 2,6-disubstituierten Phenylalkylaminen liefert eine geringe Anzahl solcher Verbindungen. Wie bei der 2,3- sowie 3,5-Disubstitution zeigten die bisher wissenschaftlich untersuchten Derivate allgemein nur geringe biologische Aktivitäten. Sie wurden vermehrt im Umfang von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen (SAR) mit einbezogen und sind vor allem deshalb in einigen wissenschaftlichen Arbeiten vertreten.

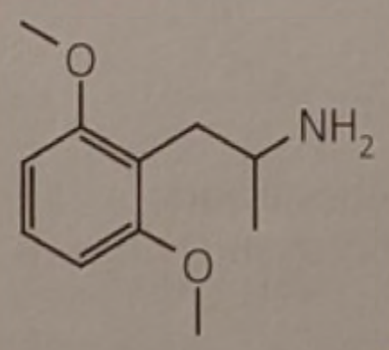
7.4.1. 2,6-Dimethoxyphenylalkylamine

Die bekanntesten Vertreter dieses Kapitels dürften 2,6-Dimethoxyphenethylamin (2,6-DMPEA; **1**) sowie 2,6-Dimethoxyamphetamin (2,6-DMA; **2**) sein. Sie wurden in verschiedene SAR-Studien mit einbezogen, und von besonderem Interesse dürften die Aktivitäten verglichen mit den übrigen isomeren Dimethoxyamphetaminen sein (möglich sind insgesamt sechs Stellungsisomere: 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- sowie 3,5-Dimethoxy-Substitution).



1

2,6-DMPEA



2

2,6-DMA

2,6-DMPEA(**1**) wurde Mitte der 1960er Jahre im Rahmen einer Analyse zur enzymatischen oxidativen Deaminierung durch die MAO zusammen mit vielen anderen Phenethylaminen untersucht [1, 2]. Es wurde im Gegensatz zu den anderen Stellungsisomeren nicht signifikant deaminiert (siehe Tabelle 1 im Kapitel 8.6). In Katzen vermochte es (i.m. 25mg/kg) weder die Körpertemperatur zu erhöhen, noch erzeugte es eine *rage response* (Wutreaktion) [1]. Über die Aktivität im Menschen ist bislang nichts bekannt, es ist jedoch anzunehmen, dass diese Substanz völlig wirkungslos ist.

Das 3C-Analogon (Definition siehe Kapitel 8.5.2) 2,6-DMA (**2**) wurde im Menschen bisher ebenfalls nicht untersucht, zumindest nicht offiziell. Es gibt zu der Verbindung je-

doch Drug-Discrimination-Studien. In für die Unterscheidung zwischen NaCl-Lösung und Amphetamin (1.0mg/kg) trainierten Ratten vermochte es nicht zu substituieren [3]. In DOM-trainierten Ratten (1.0mg/kg) vermochte 2,6-DMA (**2**) höchstens partiell (max. Response 42%) für die psychedelische Training Drug zu substituieren [4]. Die Affinitäten an den [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT$_{2A}$- sowie [^{3}H]Mesulergin markierten r5-HT$_{2C}$-Rezeptoren waren beide >10000nM [5]. Da 2,6-DMA (**2**) in DOM-trainierten Ratten nicht substituiert und wegen der äußerst geringen Affinitäten zu den 5-HT$_2$-Rezeptoren liegt es nahe, dass die Substanz im Menschen nicht psychedelisch wirkt.

Die 2,6-Disubstitution ist insofern relevant, als sie die Teilstruktur der durchaus psychedelisch wirksamen 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylaminderivate darstellt (Abb. 1, siehe auch Kapitel 8.6). Wie bei 2,5-DMA (**3**) erzielt man bei 2,6-DMA (**2**) durch das Anbringen eines lipophilen Substituenten in die 4-Position eine hohe Affinität zu den 5-HT$_{2A}$- sowie 5-HT$_{2C}$-Rezeptoren, was – sofern die funktionelle Aktivität agonistischer Natur ist – mit einer psychedelischen Wirkung einhergeht (weitere Details siehe Kapitel 8.5.1).

Die wenigen Vergleichsmöglichkeiten haben bisher gezeigt, dass die 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine (Kapitel 8.6) jeweils die etwas weniger potenten Psychedelika sind als die direkt analogen 2,4,5-trisubstituierten Derivate (Kapitel 8.5). Der Fakt, dass bereits

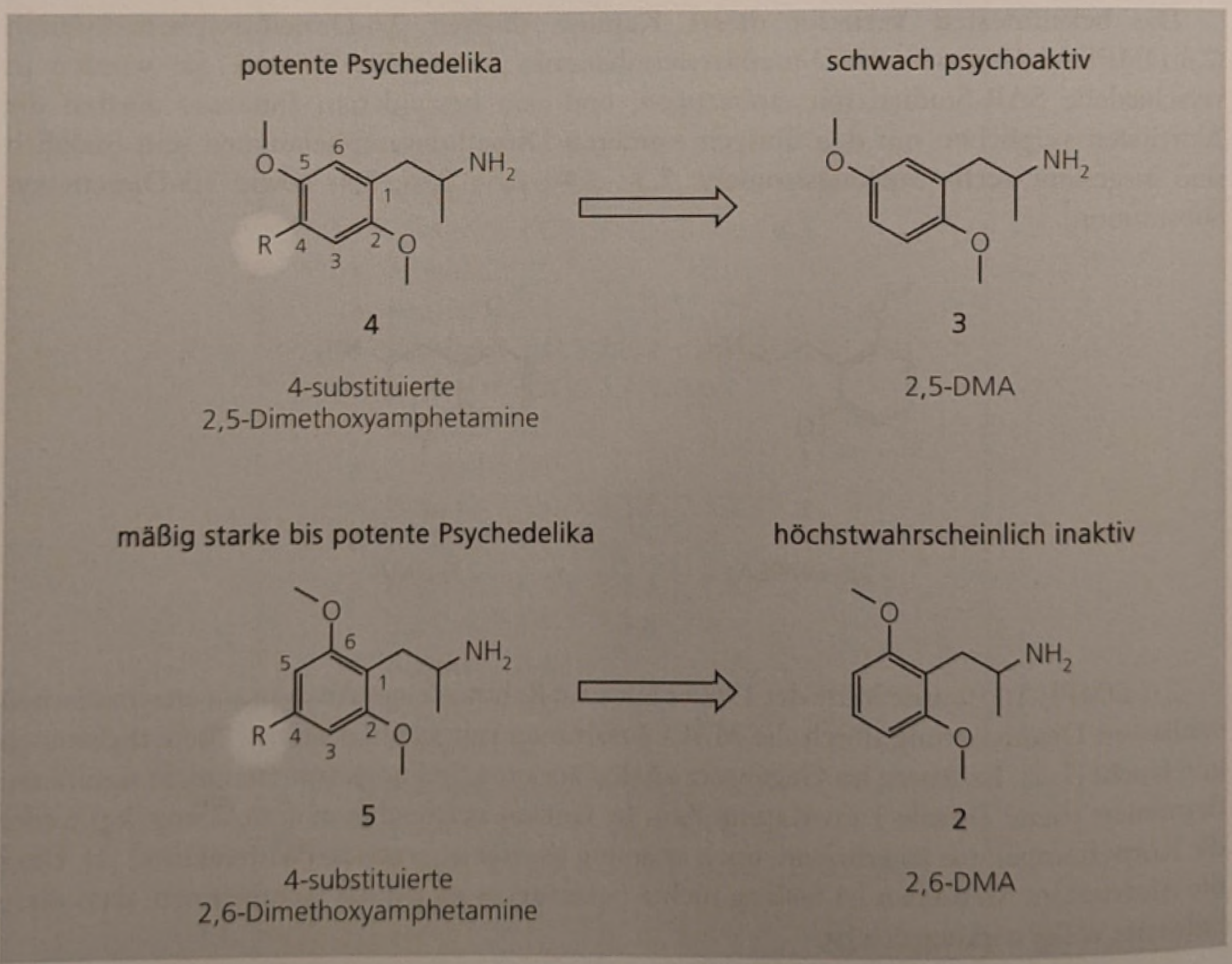
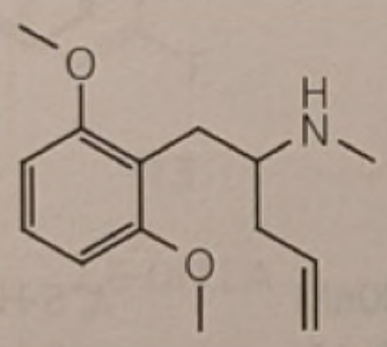


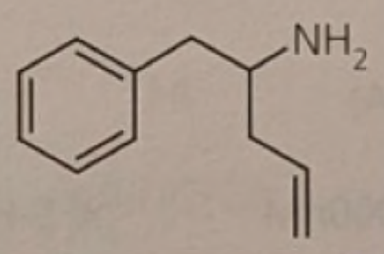
Abb. 1. Wie bei den 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenethylaminen dürfte das Entfernen des 4-Substituenten bei den 2,4,6-trisubstituierten Phenethylaminen ebenfalls zu einem massiven, wenn nicht gar kompletten Wirkverlust (5-HT$_{2A}$-Rezeptoraffinität, Psychoaktivität) führen.

2,5-DMA (**3**) nur schwach psychoaktiv ist [6], im Gegensatz zu 2,6-DMA (**2**) in DOM-trainierten Ratten zu substituieren vermochte [4], und es im Gegensatz zu 2,6-DMA (**2**) gegenüber dem [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT$_{2A}$-Rezeptor immerhin noch eine schwache Affinität von K_i= 4720nM (K_i> 10000nM am [^{3}H]Mesulergin markierten r5-HT$_{2C}$-Rezeptor) zeigt [5], untermauern die Annahme zur Wirkungslosigkeit von 2,6-DMA (**2**), zumindest als Psychedelikum. Nicht ausgeschlossen werden kann allenfalls eine gewisse stimulierende Wirkung, wobei **2** in amphetamintrainierten Ratten nicht zu substituieren vermochte [3].

Das Derivat **6** enthält die Struktur von Aletamin (**7**). Aletamin war in den 1960er Jahren zunächst ein Hoffnungsträger zur Behandlung von psychischen Störungen, erwies sich jedoch nach weiteren Untersuchungen als ungeeignet [7] (siehe auch Kapitel 3.6). Während die Forschungen mit dieser Verbindung andauerten, bediente man sich der strukturellen Diversifikation in der Hoffnung, die als Nebenwirkungen festgestellten Eigenschaften von Aletamin (**7**) als Hauptwirkungen zu entwickeln. Mit Substanz **6** gelang der Versuch jedoch nicht, die von Aletamin (**7**) bekannte analgetische, antiinflammatorische, antikonvulsive und antihypertensive Wirkung zu verstärken [8].



6

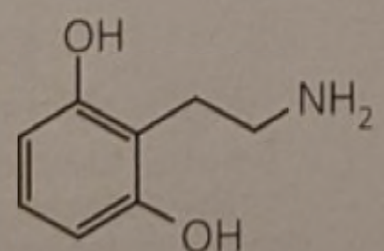


7

Aletamin

7.4.2. Weitere 2,6-disubstituierte Derivate

In Untersuchungen zur Interaktion mit der norepinephrinergen Neurotransmission vermochte 2,6-Dihydroxyphenethylamin (**8**) im Gegensatz zu anderen Hydroxyphenethylaminen weder NE freizusetzen noch dessen Wiederaufnahme zu hemmen [9].

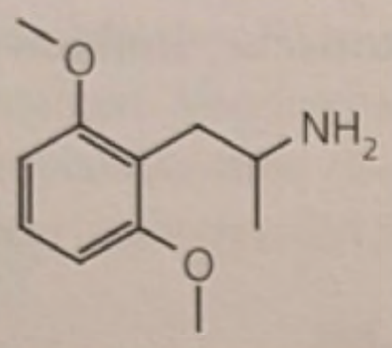


8

2,6-DOHPEA

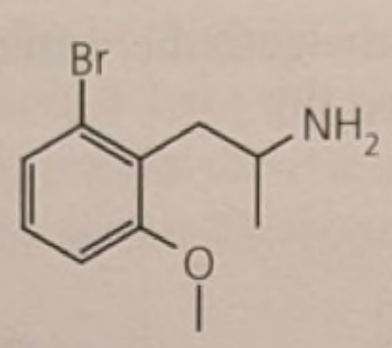
Durch eine groß angelegte Struktur-Aktivitäts-Analyse Anfang der 1990er Jahre stellten *Glennon* et al. fest, dass es schwierig ist, durch Modifikationen an Phenylalkylaminen eine Selektivität zwischen den Serotoninrezeptor-Subtypen 5-HT$_{2A}$ und 5-HT$_{2C}$ zu erlangen [10], was sich bis heute mit wenigen Ausnahmen [31] zu bestätigen scheint (im Speziellen bei Ago-

nisten. Siehe auch Kapitel 8.5.1). Innerhalb der in diesem Artikel über 30 erwähnten Verbindungen tritt auch die Substanz **9** auf. Mit einem K_i= 1560nM am [^{3}H]Mesulergin markierten r5-HT_{2C}-Rezeptor ist sie nur schwach affin; dieser Wert erstaunt dennoch etwas: die Methoxygruppen erweisen sich allgemein als essenziell für hohe Affinitäten (Ausnahmen: wenn der 4-Substituent groß und lipophil ist, siehe z. B. Kapitel 7.3.4, 8.5.1, 8.5.4). Ihre Fähigkeit, die Lone-pair-Elektronen zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken anzubieten, begünstigt die (agonistische) Interaktion mit dem Rezeptor ungemein (siehe auch Kapitel 8.5.22 und 8.5.27.2). Die Verbindung 2,6-DMA (**2**) zeigte jedoch an den [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT_{2A}- sowie [^{3}H]Mesulergin markierten r5-HT_{2C}-Rezeptoren keine Affinität (beide K_i> 10000nM) [5]. Daher ist die Bindungskonstante der Substanz **9**, die nur noch eine MeO-Gruppe, jedoch noch ein Br-Atom aufweist, auffallend. Am [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor zeigte die Verbindung **9** keine messbare Affinität (> 10000nM) [10]. Die Affinität von 2-Methoxyamphetamin (**10**) lag auf beiden Rezeptoren bei über 10000nM [5].



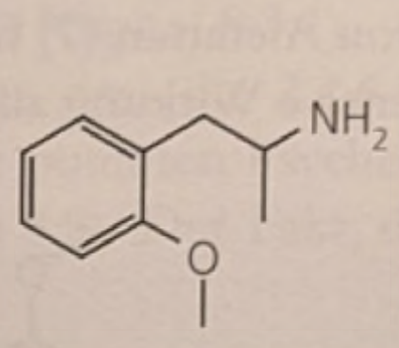
2 (2,6-DMA)

K_i 5-HT_{2A} > 10000nM
K_i 5-HT_{2C} > 10000nM



9

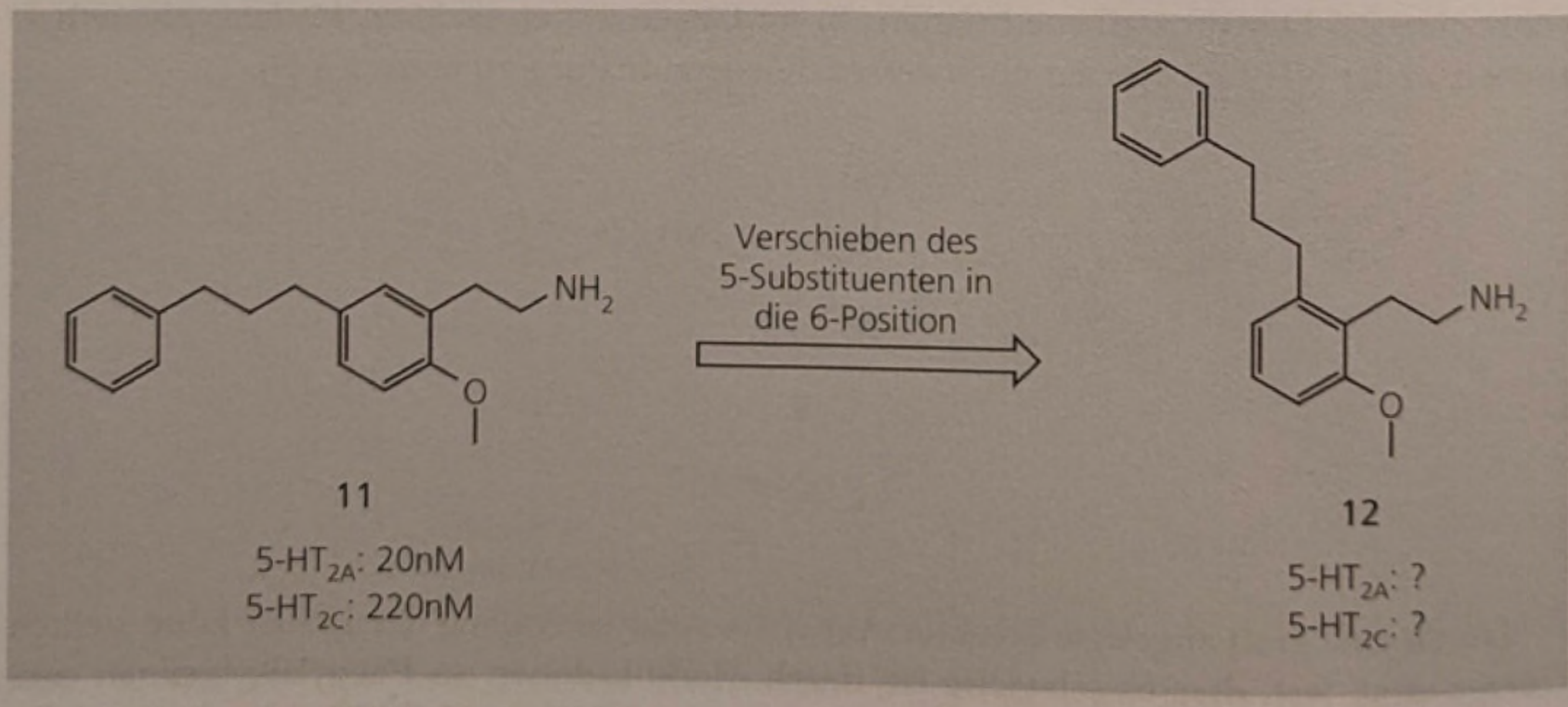
K_i 5-HT_{2A} > 10000nM
K_i 5-HT_{2C} = 1560nM



10 (2-MA)

K_i 5-HT_{2A} > 10000nM
K_i 5-HT_{2C} > 10000nM

Rangisetty et al. präsentierten die Tatsache, dass die Verbindung **11** mit einer 2,5-Disubstitution trotz Fehlen eines ansonsten für hohe Affinitäten sehr relevanten 4-Substituenten ein potenter Ligand des 5-HT_{2A}-Rezeptors ist [11] (siehe Kapitel 7.3.4), allerdings erwies sich **11** als Antagonist (eine 2,5-Dimethoxy-Anordnung scheint bis anhin ein Erfordernis



11

5-HT_{2A}: 20nM
5-HT_{2C}: 220nM

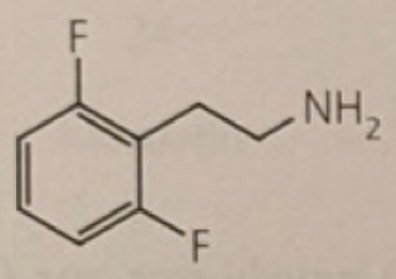
12

5-HT_{2A}: ?
5-HT_{2C}: ?

Abb. 2. Wäre es möglich, mit genügend langkettigen, lipophilen 6-Substituenten hochaffine 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden des Phenethylamintyps zu erhalten?

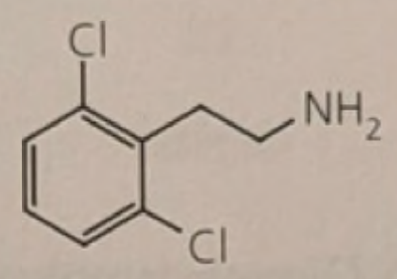
für die agonistische Interaktion zu sein, siehe auch Kapitel 8.5.1, 8.5.22 und 8.5.27.2). Es wäre nun durchaus von Interesse zu testen, ob dieses Konzept in einem gewissen Ausmaß ebenfalls für die 2,6-disubstituierten Phenylalkylamine anwendbar ist (Abb. 2, Substanz **12**). Man könnte vermuten, dass der verschobene Arylteil die durch **11** betroffene Bindungsregion ebenfalls erreichen kann, wenn die Kette zwischen den beiden Arylringen genügend lang ist.

2,6-Difluorphenethylamin (2,6-DFPEA, **13**) diente 1968 als Intermediat zur Herstellung von diversen Guanidinen und quarternären Ammoniumverbindungen, die auf ihre anästhetischen Eigenschaften, adrenerge Blockierung, nicotinische Aktivität sowie Auswirkung auf das Verhalten von Mäusen untersucht wurden [12]. Somit ist **13** nur synthetisch beschrieben. Das entsprechende Dichloroderivat **14** wurde als Wachstumsregulans in Pflanzen untersucht, da gewisse halogensubstituierte Phenethylaminderivate diesbezüglich aktiv waren [13]. 2,6-Dichlorphenethylamin (2,6-DCPEA, **14**) erwies sich jedoch als wenig wirksam.



13

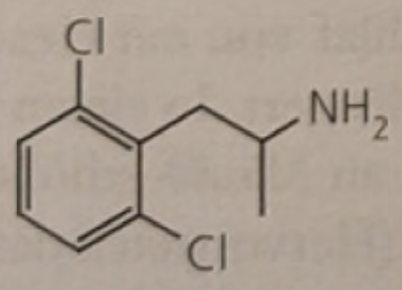
2,6-DFPEA



14

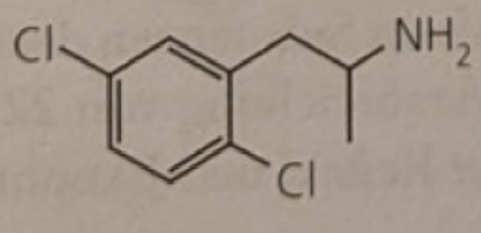
2,6-DCPEA

Das 3C-Analogon 2,6-Dichloramphetamin (2,6-DCA; **15**) wurde etwas eingängiger untersucht. *Fuller*, *Miller* und *Marsh* [14] sowie *Hansch* und *Glave* [15] prüften Anfang der 1970er Jahre die Substanz innerhalb mehrerer disubstituierter Amphetamine auf die Fähigkeit, die Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase (PNMT) zu inhibieren. Im Vergleich zum potenten 3,4-Dichloramphetamin (3,4-DCA; **16**) zeigte das 2,6-Stellungsisomer eine rund 40-mal schwächere Inhibitionskonstante. Eine neuere, komparative Studie wurde 1993 von *Mekenyan* et al. beschrieben [16].



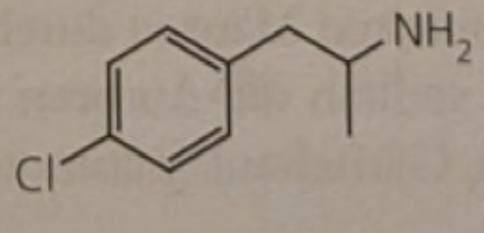
15

2,6-DCA



16

2,5-DCA

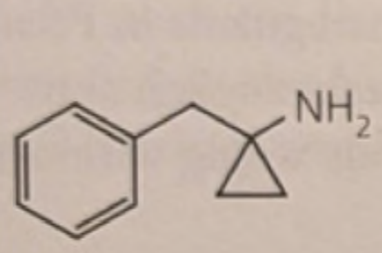


17

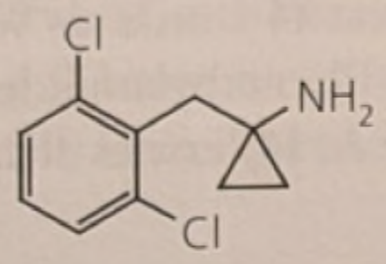
PCA

Fuller et al. verglichen 1965 verschiedene Chlor- und Dichloramphetamine auf die Fähigkeit, die Serotoninspiegel in Versuchstieren zu senken [17]. Von Parachloramphetamin (PCA; **17**) ist bekannt, dass es ein potentes Neurotoxin für serotonerge Zellen ist [18, 19] (siehe auch Kapitel 6.3.4). Bei einer i.v. Verabreichung von 0.1mmol/kg an Ratten senkte PCA (**17**) den Serotoninspiegel nach 16h auf 17% des Kontroll-Levels [17]. Die Verbindung 2,6-DCA (**15**) zeigte hingegen im gleichen Assay nur eine Senkung auf 80% des Kontroll-Levels.

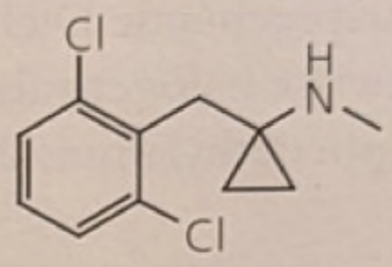
Das Cyclopropylderivat **18** zeigte in verschiedenen Tieren eine mäßig ausgeprägte anorektische Wirkung [20] (siehe Kapitel 3.7). In Ratten erwies sich **18** als rund 1/3, und in Hunden als rund ¼ so potent wie (+)-*S*-Amphetamin. Das Auffinden dieser anorektischen Eigenschaften führte zu einer Reihe von weiteren Strukturen, worin auch **19** und **20** enthalten sind. *Kaiser* et al. präsentierten eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Substanzen mit elektronenziehenden sowie -stoßenden Gruppen am Phenylring sowie *N*-Mono- und *N,N*-Dialkylierungen [20]. Einige Substituenten am Aromaten erhöhten die anorektische Wirkung leicht, andere senkten sie. Verbindung **19** erwies sich in Ratten als nur ca. 1/6 so potent wie die Muttersubstanz **18**. Das *N*-Methylderivat **20** war rund ¼ so potent wie **18**.



18

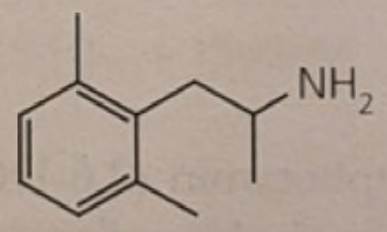


19



20

Die Verbindung 2,6-Dimethylamphetamin (**21**) wurde nur zur Charakterisierung durch ^{13}C-NMR- [21] sowie ^{1}H-NMR-, UV- und Massenspektroskopie beschrieben [22].



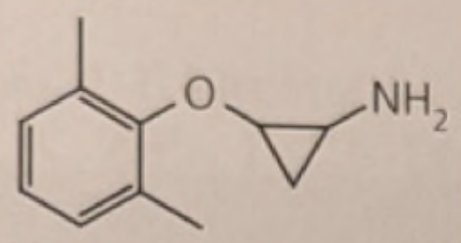
21

2,6-DMeA

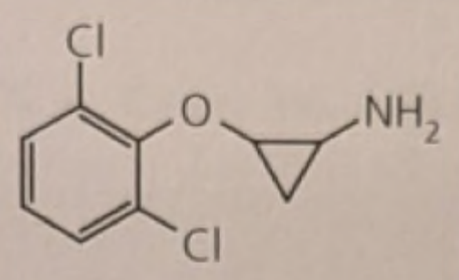
Bei den Verbindungen **22** und **23** wurde 1969 von *Burger* et al. eine Senkung der motorischen Aktivität von Mäusen festgestellt [23]. Zudem wurde der Schlaf von mit Hexobarbital vorbehandelten Mäusen durch die beiden Substanzen deutlich verlängert. In einem weiteren Versuch stellten die Autoren nach Verabreichung von **22** und **23** an Mäuse erhöhten Speichelfluss, Gänsehaut (pilomotorischer Reflex) und Exophthalmus (Hervortreten des Augapfels) fest.

Das strukturell verwandte Derivat **24** wurde zusammen mit anderen 1-Phenoxy-2-aminoalkanen 1968 erstmals in einem Patent erwähnt [24]. Den Substanzen wurde eine antikonvulsive Wirkung nachgesagt. Zunächst sollte es als Antieptileptikum Verwendung finden [25]. Es gibt Hinweise, dass auch die als Nebenwirkung auftretende Anorexie von Interesse war [26-28]. In einem späteren Patent wurde eine ausgeprägte antiarrhythmische Wirkung beschrieben [29]. Diese schien bei Verbindung **24** bei einem insgesamt kleinen Nebenwirkungsspektrum im Vordergrund zu stehen. Schließlich erhielt die Substanz den Namen Mexiletin und wird bis heute unter dem Handelsnamen Mexil® vertrieben. Es dient zur Behandlung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen [28, 30]. Seiner antiarrythmi-

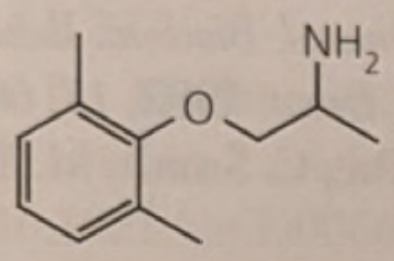
schen Wirkung liegt, wie auch beim strukturverwandten Lidocain (**25**), die Hemmung des schnellen Natriumkanals zugrunde.



22

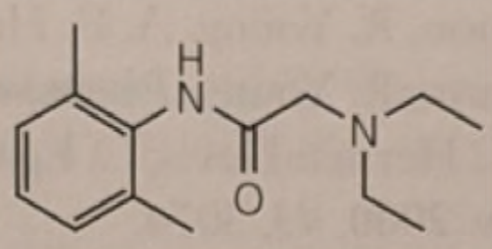


23



24

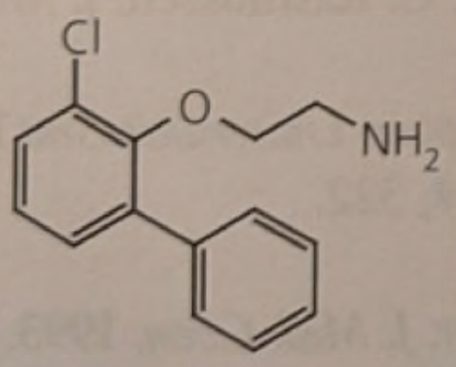
Mexiletin



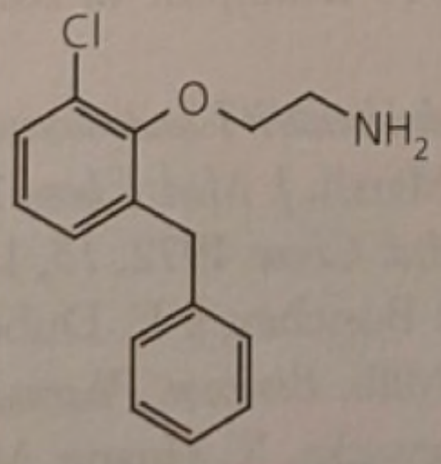
25

Lidocain

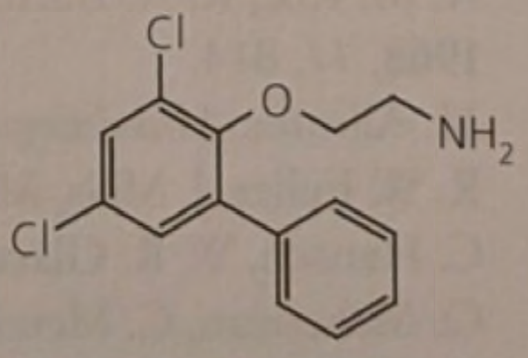
Substanzen wie **26** und **27** sowie diverse Seitenkettenmodifikationen davon wurden 1969 auf ihre Fähigkeit hin untersucht, die metabolische *N*-Demethylierung von Aminen zu inhibieren [31]. Vorausgegangen waren intensive Untersuchungen zur Verbindung **28**, die sich *in vitro* sowie *in vivo* als effektiver Inhibitor erwies. Beide Substanzen zeigten eine in etwa gleich starke *In-vitro*-Inhibition. Nur Substanz **26** wurde *in vivo* gemessen und zeigte dabei ungefähr dieselbe Inhibition wie Verbindung **28**.



26



27



28

Zusammenfassung

Da relativ wenige Verbindungen mit einer 2,6-Disubstitution auf ihre biologische Aktivitäten hin geprüft wurden, lassen sich nur wenige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufstellen. Es wurde beobachtet, dass trotz einer 2,6-Dimethoxysubstitution die Verbindungen keine Affinitäten an Serotonin-5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren zeigen. 2,6-Dimethoxyphenethylamin (**1**) sowie 2,6-Dimethoxyamphetamin (**2**) sind Teilstrukturen der an diesen Rezeptoren hochaffinen sowie psychedelisch wirksamen 2,6-Dimethoxy-4-substituierten Phenylalkylamine (Pseudo-(Ψ)-Derivate, siehe Kapitel 8.6). Das heißt, erst durch Einführen eines

4-Substituenten werden diese Verbindungen affin zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Bindungsstellen. Verbindung **2** erwies sich bei *In-vivo*-Experimenten mit Ratten als wirkungslos, und es wird vermutet, dass es auch im Menschen keine psychoaktive Wirkung zeigt.

Literatur

[1] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Alabama J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[2] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[3] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[4] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[5] S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[6] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Express: Berkeley, CA, 1995.
[7] D. W. Nachand, A. A. Kurland, T. E. Hanlon. *J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs* **1967**, *7*, 116.
[8] F. J. McCarty, P. D. Rosenstock, J. P. Paolini, D. D. Micucci, L. Ashton, W. W. Bennetts, F. P. Palopoli. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 534.
[9] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[10] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 734.
[11] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.
[12] A. M. Roe, R. A. Burton, G. L. Willey, M. W. Baines, A. C. Rasmussen. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 814.
[13] M. Albores. *Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen, Universiteit Gent* **1974**, *39*.
[14] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[15] C. Hansch, W. R. Glave. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 112.
[16] O. Mekenyan, C. Mercier, D. Bonchev, J.-E. Dubois. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 811.
[17] R. W. Fuller, C. W. Hines, J. Mills. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 483.
[18] D. E. Nichols, D. Marona-Lewicka, X. Huang, M. P. Johnson. *Drug Des. Discov.* **1993**, *9*, 299.
[19] D. Marona-Lewicka, G. S. Rhee, J. E. Sprague, D. E. Nichols. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *287*, 105.
[20] C. Kaiser, C. A. Leonard, G. C. Heil, B. M. Lester, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 820.
[21] K. Bailey, D. Legault. *Anal. Chim. Acta* **1981**, *123*, 75.
[22] K. Bailey, D. R. Gagne, D. Legault, R. K. Pike. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **1977**, *60*, 642.
[23] A. Burger, J. F. Siuda. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 317.
[24] Pharmaceutical compositions comprising certain 1-phenoxy-2-amino-alkanes. FR1551055, 1968.
[25] I. Cinca, M. Ionescu, R. Dimitriu, I. Nicolae, I. Rusu, S. Guguianu. *Rev. Med. Interna. Neurol. Psihiatr. Neurochir. Dermatovenerol. Neurol. Psihiatr. Neurochir.* **1975**, *20*, 209.

[26] O. Thomae, H. Koeppe. Verfahren zur Herstellung von 1-Phenoxy-2-aminoalkanen. CH500164, 1970.

[27] E. B. Leahey, Jr., J. A. Reiffel, E. G. Giardina, J. T. Bigger, Jr. *Ann. Intern. Med.* **1980**, *92*, 605.

[28] A. S. Manolis, T. F. Deering, J. Cameron, N. A. Estes, 3rd. *Clin. Cardiol.* **1990**, *13*, 349.

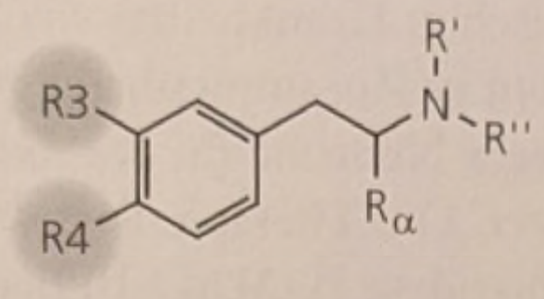
[29] H. Koppe, K. Zeile. 1-(2',6'-Dimethyl-phenoxy)-2-amino-alkanes and salts thereof. US3954872, 1976.

[30] R. G. Talbot, J. Nimmo, D. G. Julian, R. A. Clark, J. M. Neilson, L. F. Prescott. *Lancet* **1973**, *2*, 399.

[31] R. E. McMahon, J. Mills, H. W. Culp, W. R. Gibson, W. M. Miller, F. J. Marshall. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 207.

[32] J. I. Juncosa Jr., M. Hansen, L. A. Bonner, J. Pablo Cueva, R. Maglathlin, J. D. McCorvy, D. Marona-Levicka, M. A. Lill, D. E. Nichols, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, dx.doi.org/10.1021/cn3000668

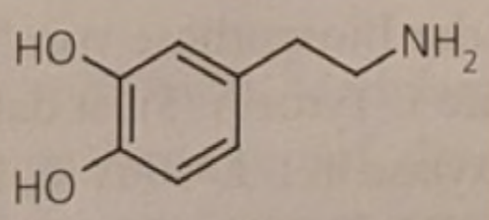
7.5. 3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine



Die 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine sind in reichlicher Anzahl vorhanden. Erste strukturelle Überlegungen deuten auf die Analogie zu den Neurotransmittern Dopamin und Norepinephrin hin, die ebenfalls eine 3,4-Disubstitution zeigen. Das Entaktogen 3,4-Methylendioxymethamphetamin (**1**, MDMA; Ecstasy) erwies sich wegen seiner einzigartigen Wirkung als Leitstruktur für eine Vielzahl von Folgederivaten, so dass auch daher viele Untersuchungen rund um die 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine erfolgten.

7.5.1. Die Bedeutung des Dopamins

Dopamin (DA; **2**) ist ein biogenes Amin und zählt zu der Gruppe der Catecholamine [1-6]. Ende der 1950er Jahre fand man heraus, dass die DA-Konzentration in verschiedenen Hirnarealen variiert. Man folgerte daraus, dass ihm eine spezifische Funktion zugrunde liegen muss. Dies führte unweigerlich zu einer Forschung, die bis heute anhält. Dopaminerge Neuronen sind vor allem im ZNS (Mittelhirn, Endhirn und Zwischenhirn) angesiedelt, aber auch im vegetativen Nervensystem regulieren sie wichtige Funktionen wie die Durchblutung von inneren Organen wie Niere und Darm (für detaillierte Erklärungen zur physiologischen und psychologischen Rolle von DA siehe allgemeine Lehrbücher der Pharmakologie).



2

Dopamin

Bis heute hat man in Nervenzellen fünf unterschiedliche Rezeptoren für DA gefunden (D_1–D_5). Der D_1-Rezeptor zeigt große strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit zum D_5-Rezeptor, weshalb die beiden in der sogenannten D_1-Familie zusammengefasst werden. Die übrigen Dopaminrezeptoren weisen ebenfalls eine gewisse Ähnlichkeit auf, weshalb sie der D_2-Familie zugeordnet werden [6]. Da diese Ähnlichkeiten in verschiedenen Säugetieren wie z.B. Ratte, Rind und Mensch auftreten, kann man davon ausgehen, dass sie sich im Laufe der Evolution nicht wesentlich verändert haben, und dass die Wirkungsweise von DA in diesen Tieren vergleichbar ist.

Die Regulation des DA-Spiegels im Gehirn spielt eine entscheidende Rolle für die mentale und physische Gesundheit des Menschen [7]. DA hat nicht nur Einfluss auf emotionale Vorgänge, sondern auch auf die Koordination von Bewegungsabläufen. Bald nach seiner Entdeckung wurde DA mit psychischen Krankheiten wie Schizophrenie und Parkinson sowie mit dem Restless-Legs-Syndrom in Zusammenhang gebracht. Beim Morbus Parkinson tritt eine Degeneration dopaminerger Neurone (in der *Substanzia nigra*) auf, was eine Verarmung des Striatums an DA bedeutet. Die Therapie liegt darin, dass z.B. Selegilin (siehe Kapitel 3.2) den durch die Monoaminoxidase B (MAO-B) bedingten Abbau von vorhandenem DA verhindert. Der MAO-B-Hemmer Selegilin wird entweder als Einzeltherapie oder in Kombination mit L-DOPA (**6**) verwendet. Durch die Gesamterhöhung der DA-Konzentration wird eine eindeutige Linderung der Symptome erzielt. Durch das Einsetzen von DA-Agonisten, die letztendlich den endogenen Neurotransmitter DA imitieren, kann ebenfalls eine Verbesserung der Symptome erzielt werden [2].

Ein Überschuss an DA wird seit langem mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Aktuelle Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass manche zentrale Symptome der Schizophrenie nicht im Zusammenhang mit erhöhtem DA stehen und vielmehr eine gesenkte DA-Funktion im präfrontalen Cortex dafür verantwortlich sein könnte [4]. Neuere Erklärungsansätze verweisen auf die Wichtigkeit der Catechol-*O*-methyl-transferase (COMT). So könnten nicht nur Desaktivierungen oder Aktivierungen von DA-Rezeporsubtypen Therapieansätze darstellen, auch COMT-Inhibitoren könnten möglicherweise, helfen indem sie die DA-Konzentration im präfrontalen Cortex erhöhen [8].

Da man einen Einfluss von DA auf Emotionen wie Freude, Genuss, Lust etc. experimentell nachweisen konnte, wird DA auch als Botenstoff des Belohnungssystems bezeichnet. Viele Konzepte, die eine Wirkung von DA auf das Suchtverhalten erklären, lassen sich auch auf synthetische Substanzen anwenden. So erzielen z.B. Stimulanzien wie Amphetamin oder Methamphetamin ihre Wirkung primär durch die Freisetzung von DA (und Norepinephrin; siehe Kapitel 2), weshalb man sie auch als indirekte DA-Agonisten bezeichnet. Darin liegt auch das Suchtpotenzial dieser Stoffe begründet; DA wird aber auch indirekt für die Sucht nach Opiaten, Benzodiazepinen, Nikotin und NMDA-Antagonisten verantwortlich gemacht [5].

DA ist ein Zwischenprodukt in der Biosynthese von Norepinephrin (NE; **3**) und Epinephrin (Adrenalin; **4**). Die Aminosäure L-Tyrosin (**5**) ist dafür die Ausgangssubstanz (Abb. 1). L-Tyrosin wird durch Tyrosinhydroxylase in L-DOPA (**6**, Dihydroxyphenylalanin) umgewandelt und dieses wiederum durch DOPA-Decarboxylase in Dopamin (**2**) überführt.

Therapeutisch wird DA (Intropin®, Revivan®, Oxytyramin®) z. B. bei Schockzustand oder sehr tiefem Blutdruck i.v. verabreicht. Um zur Behandlung vom Morbus Parkinson den bestehenden DA-Mangel zu kompensieren, kann nicht direkt DA verabreicht werden, da es aufgrund der zwei hydrophilen phenolischen HO-Gruppen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Daher verabreicht man als Prodrug die Aminosäure L-DOPA (siehe Abb. 1), die aktiv mit Hilfe eines Aminosäuretransporters ins Gehirn transportiert, und dort mittels Decarboxylasen erst in das eigentlich wirksame DA umgewandelt wird. Um die Umwandlung dieses Vorläufers in der Peripherie zu unterbinden, wird begleitend ein peripher wirksamer Decarboxylasehemmer verabreicht. Das verhindert die peripheren, dopaminbedingten Nebenwirkungen wie Blutdruckerhöhung. Zudem könnte das in der Peripherie entstehende DA die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Die chemische Struktur von DA hat schließlich zu einer Vielzahl von analogen Wirkstoffen geführt.

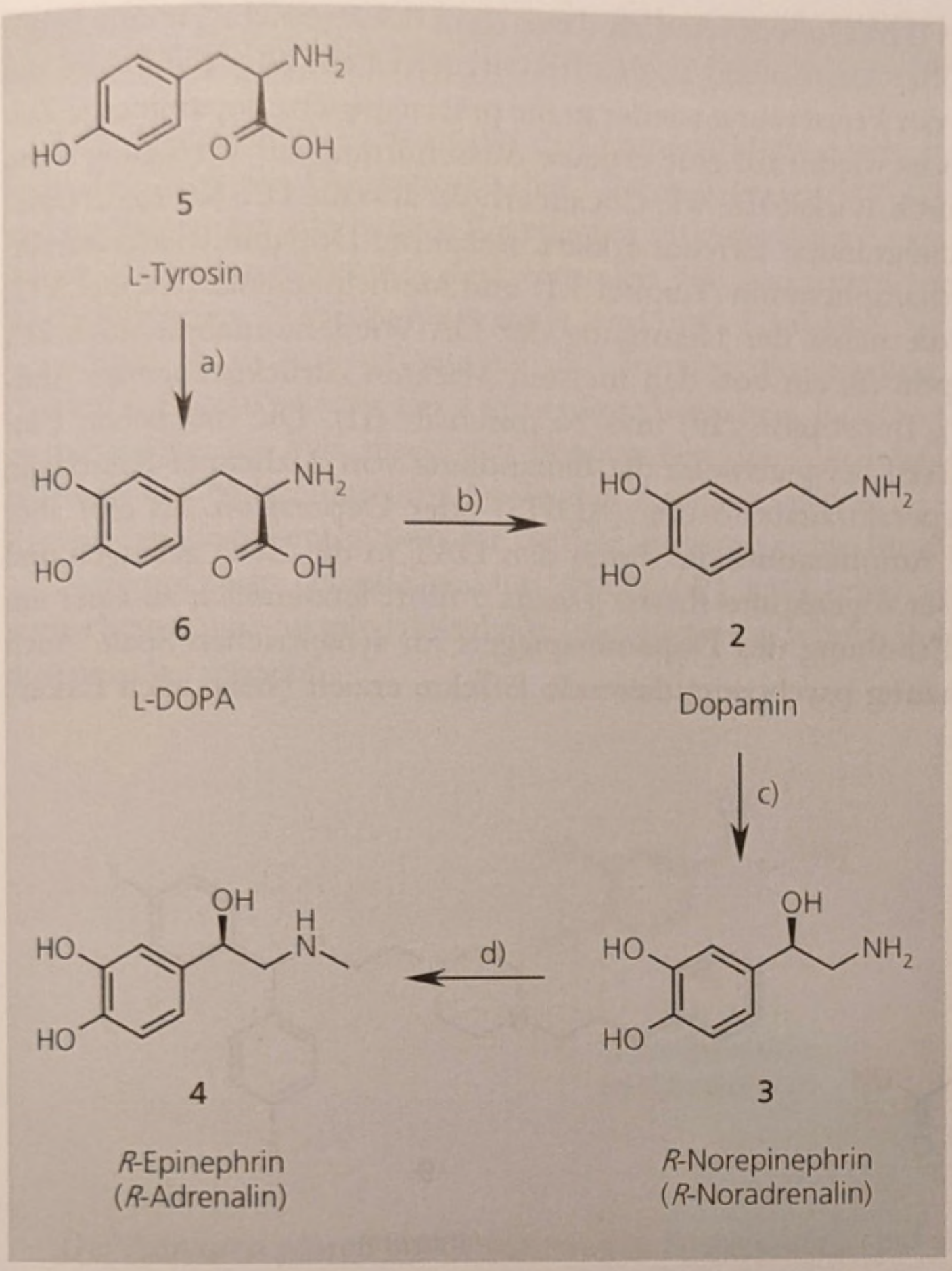
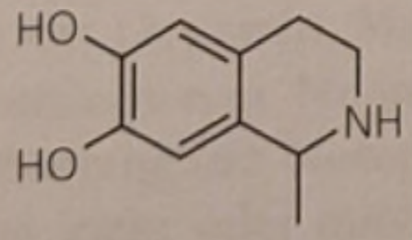


Abb. 1. Catecholamine und deren Vorstufen; a) Tyrosin-Hydroxylase; b) DOPA-Decarboxylase; c) Dopamin-β-hydroxylase; d) Phenylethanolamin-*N*-methyltransferase.

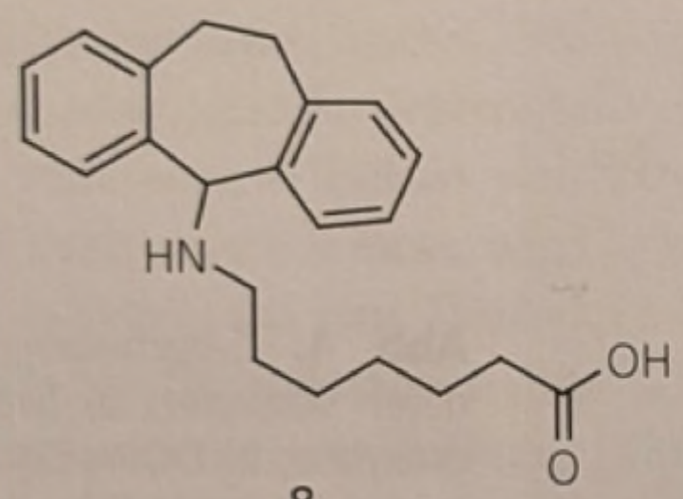
Salsolinol (7) ist offenbar ein möglicher Modulator der dopaminergen Neurotransmission. Es deuten einige Forschungsberichte auf dessen natürliches Vorkommen in catecholaminergen Neuronen hin [9]. So wird davon ausgegangen, dass sich das Tetrahydroisochinolinderivat Salsolinol (7) im Sinne einer *Pictet-Spengler*-Reaktion aus DA und Pyruvat, bzw. Acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen bilden kann.



7

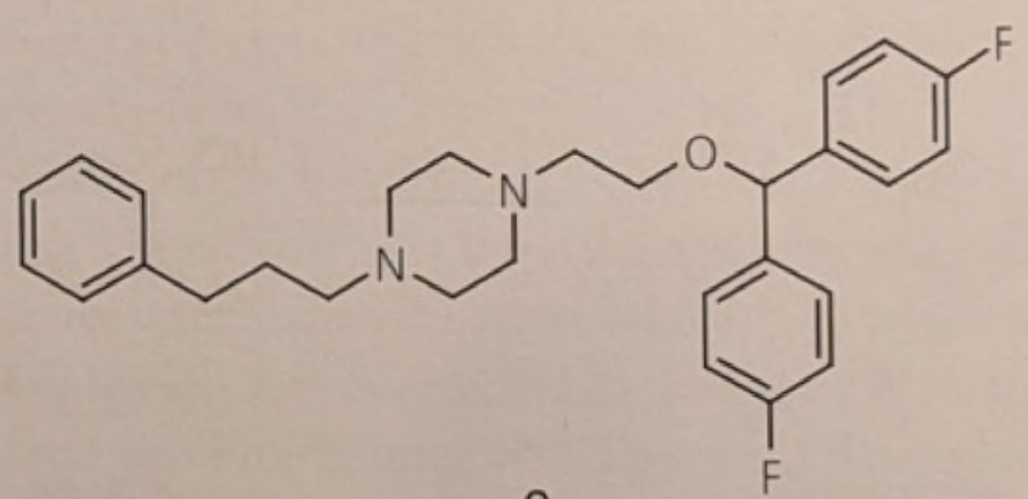
Salsolinol

Der Dopamintransporter (DAT) dient letztlich dazu, das Gleichgewicht für eine benötigte Konzentration an DA im synaptischen Spalt aufrechtzuerhalten. Durch ihn wird das natürliche Substrat DA nach der Freisetzung wieder in die präsynaptische dopaminerge Zelle aufgenommen, von wo aus es wieder für eine erneute Ausschüttung zur Verfügung steht. Die Blockierung des DAT durch Wirkstoffe wie Cocain erhöht also die DA-Konzentration, was teilweise die psychostimulierenden Effekte erklärt. Bekannte Dopaminwiederaufnahmehemmer (DARI) sind Methamphetamin (Kapitel 3.1) und Methylphenidat (Kapitel 3.12; beides Substrate des DAT, die nebst der Hemmung der DA-Wiederaufnahme auch DA freisetzen) oder z.B. Amineptin (**8**, ein von den meisten Märkten zurückgezogenes Antidepressivum), Vanoxerin (**9**), Bupropion (**10**) und Nomifensin (**11**). Die möglichen Einsatzgebiete von DARI umfassen beispielsweise die Behandlung von Alzheimer-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder Depression. Es gibt aber auch diverse Wirkstoffe wie Amphetamin, die durch den DAT in die Zelle gelangen und über ihn DA freisetzen. Dieser sogenannte *Reverse Transport* führt letztendlich zu einer um ein Vielfaches effektiveren Erhöhung des Dopaminspiegels im synaptischen Spalt. Auch durch diese Stoffe werden häufig psychostimulierende Effekte erzielt (siehe auch Exkurs Monoamintransporter).



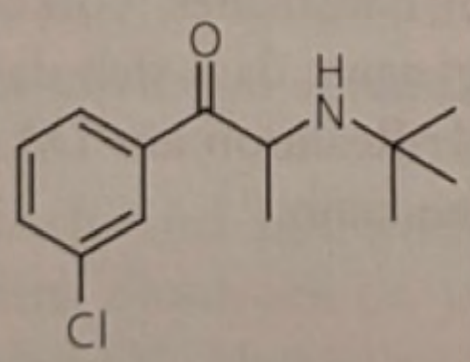
8

Amineptin



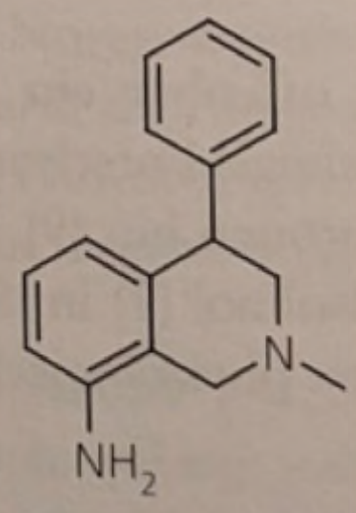
9

Vanoxerin



10

Bupropion



11

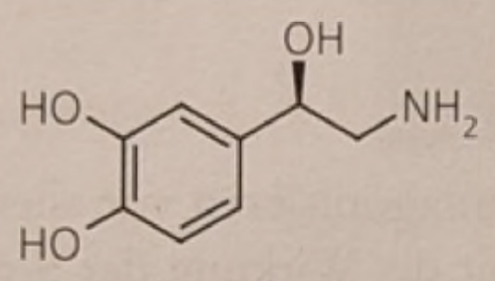
Nomifensin

Es wurden eine Vielzahl von DA-Derivaten hergestellt und auf ihre biologische Aktivität geprüft. Kurz, z. B.: Aryl-[^{3}H]-Dopamine [10], β-[^{3}H]-DA [11], α,α-[^{2}H]- und β,β-[^{2}H]-DA [12], β-[^{11}C]-DA [13], Phosphatester des DA [14, 15], Sulfokonjugate des DA [16-18].

7.5.2. Die Bedeutung des Norepinephrins (Noradrenalin)

Norepinephrin (NE; **3**) ist das *N*-Desmethylderivat von Epinephrin („Nor" = *N* ohne Rest) und zählt wie Dopamin zu den Catecholaminen [19-22]. Es ist ein Neurotransmitter und interagiert mit adrenergen Rezeptoren im sympathischen sowie im Zentralnervensystem (Klein- und Großhirnrinde). Die zentralen NE-Neuronen regulieren Prozesse wie Schlaf-Wach-Rhythmus, Nahrungsaufnahme sowie den Kreislauf. NE wird auch als Stresshormon bezeichnet, da es Aufmerksamkeit und Impulsivität reguliert. Zusammen mit Epinephrin (Adrenalin) beeinflusst es das *Fight-or-flight*-Verhalten, indem es die Herzfrequenz, die Energiefreisetzung aus Fett sowie das Bereitstellen der Muskelkraft reguliert. Weiter ist es ein Hormon des Nebennierenmarks. In den Arterien vermag es durch Stimulation adrenerger Rezeptoren eine Kontraktion der Gefäße und somit eine Blutdruckerhöhung auszuüben.

Norepinephrin (Handelsnahme Arterenol®) wird unter anderem zur Behandlung von septischem sowie anaphylaktischem (allergischem) Schock und bei Vergiftungen mit Vasodilatation verabreicht.



3

R-Norepinephrin
(*R*-Noradrenalin)

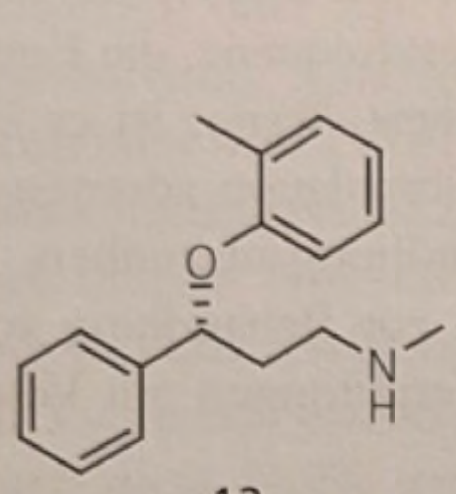
Die Adrenozeptoren (oder adrenergen Rezeptoren) sind alle an G-Proteine gekoppelt. Man unterscheidet heute zwischen α_1-Rezeptoren (Subtypen α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{1L}), α_2-Rezeptoren (Subtypen $\alpha_{2A/D}$, α_{2B}, α_{2C}) sowie β-Rezeptoren (Subtypen β_1, β_2, β_3, β_4). Die ersteren kommen an vielen glatten Muskelzellen vor und regulieren die Kontraktion. Die Zweitgenannten regulieren über das ZNS den Blutdruck. Die β-Adrenozeptoren sind in vielen glatten Muskelzellen zu finden. Ihre Aufgabe liegt darin, eine Relaxation zu vermitteln, aber auch die Herzfrequenz wird durch sie reguliert. Den β_1- und β_2-Rezeptor Subtypen kommt insofern eine bedeutende Rolle in der gesamten GPCR-Forschung zu, als dass sie die ersten Rezeptoren ihrer Art sind, deren Röntgenstruktur bekannt ist [22]. So werden diese räumlichen Strukturen in Zukunft für computergestützte Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) an vielen anderen Rezeptoren, wie Serotonin oder Dopamin, Modell stehen.

Die spezifischen Funktionen noradrenerger Neuronen respektive deren systematische Regulierung, vor allem durch Beeinflussung der Norepinephrinkonzentrationen, nutzt man heute geschickt durch Verabreichung mehr oder minder selektiver Wirkstoffe. So können selektive Wiederaufnahmehemmer von NE als Antidepressiva genutzt werden.

Die Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-(Hyperaktivitäts)-Syndroms, kurz AD(H)S erfolgt durch Medikamente wie Ritalin® (Kapitel 3.12.4.1) oder Amphetamin (Kapitel 2); beide erhöhen die Konzentrationen von NE und DA. Der Wirkstoff Atomoxetin (**12**) mit

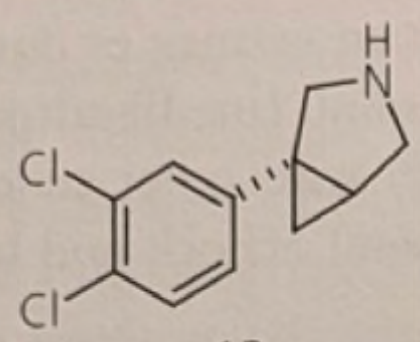
dem Handelsnahmen Strattera® ist ein selektiver Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), der zunächst zur Behandlung von Depressionen entwickelt wurde. Er erwies sich jedoch als wenig wirksam. Heute wird Atomoxetin (**12**) auch zur Behandlung von ADHS verwendet.

Die Verbindung **13** (Amitifadin; DOV-21,947) ist Gegenstand aktueller klinischer Studien. Als gemischter NE-, DA- und 5-HT-Wiederaufnahmehemmer soll es als Antidepressivum fungieren [23]. Bemerke das medizinalchemische, patentrechtliche Ausweichkonzept: Azabicyclo[3.1.0]hexane fungieren oftmals entsprechend als Piperidine oder Pyrrolidine!



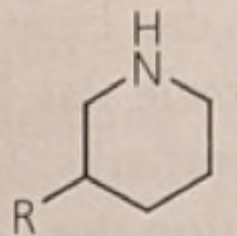
12

Atomoxetin

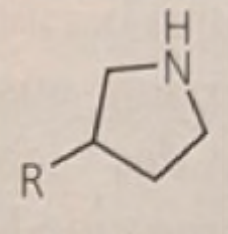


13

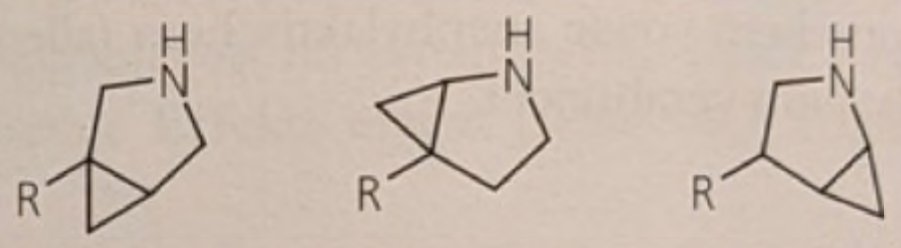
Amitifadin



Piperidin



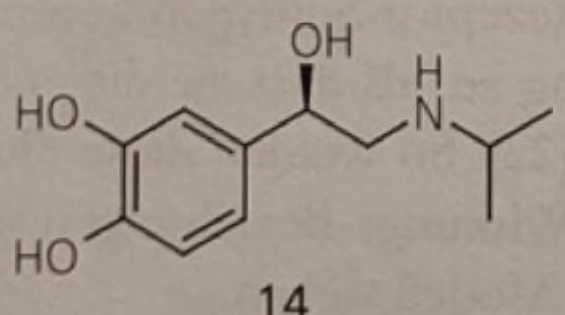
Pyrrolidin



Azabicyclo[3.1.0]hexane

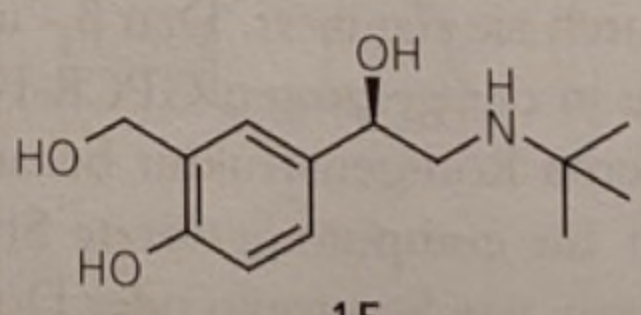
Die sogenannten Betablocker antagonisieren vor allem Adrenalin und NE, d.h. sie blockieren die β-Rezeptoren und somit die Wirkung der Stresshormone NE und Epinephrin. Dadurch wird, je nach Selektivität des Medikaments, eine Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks sowie eine geringere Erregbarkeit des Herzens erzielt.

Das Derivat Isoprenalin (Isoproterenol, Norisodrin®, Isuprel®; **14**) wird durch inhalative Verabreichung zur Behandlung von Asthma verwendet (Abb. 2). Als Agonist aktiviert es alle β-Adrenozeptoren, was zu einer Entspannung der Bronchial- und Gefäßmuskulatur führt. Die Selektivität für die β-Adrenozeptoren wird durch die Isopropylgruppe erreicht (für weitere Details betreffend Selektivität von adrenergen Substanzen siehe Kapitel 6.1.2, 6.2.3.1 und 6.3.9). Auch Salbutamol (**15**) dient zur Behandlung von Asthma; es ist ein β_2-Rezeptoragonist mit kurzzeitiger Wirkung. Es trägt eine *N*-tert-Butylgruppe und eine der zwei OH-Gruppen am Benzenring wurde durch eine Hydroxymethylgruppe ersetzt.



14

Isoprenalin



15

Salbutamol

Es wurde eine Vielzahl von NE-Derivaten hergestellt und auf biologische Aktivität geprüft. Kurz, z. B. Isoproterenol-(**14**)-analoga, worin die beiden OH-Gruppen mit Halogen- oder Alkylresten ersetzt sind [24, 25], β-Thioanaloga [26], 3-Thioanaloga [27]. Weitere z. T. früher zur Bronchodilatation verwendete Substanzen sind Bitolterol®, Carbuterol®, Colterol® und Dioxifedrin® (Strukturen nicht gezeigt).

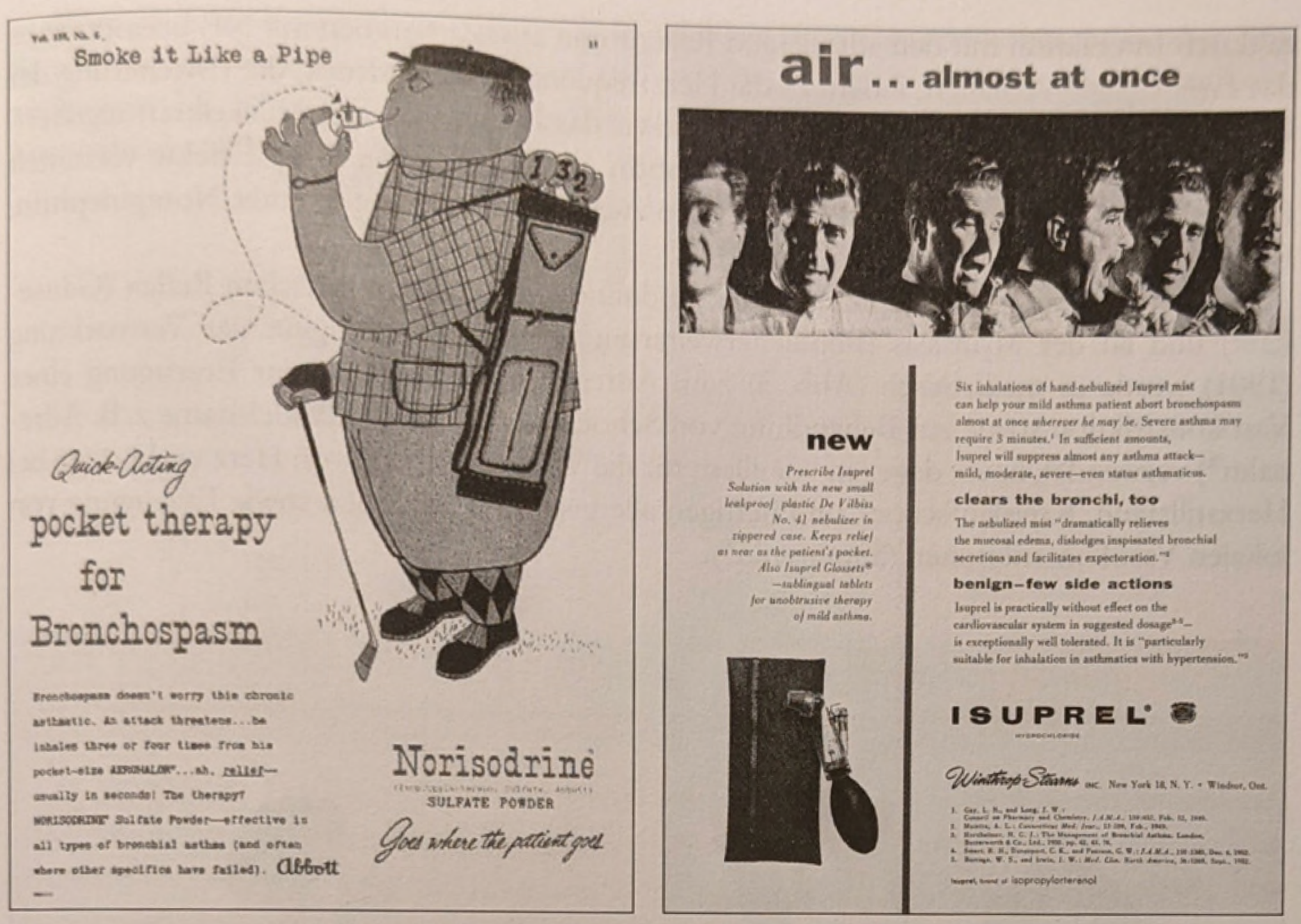
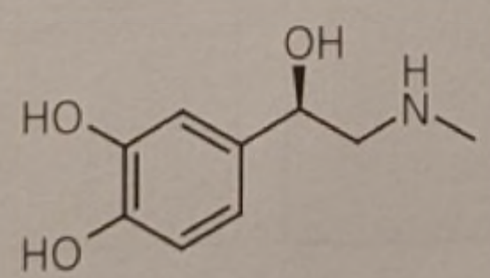


Abb. 2. Isoprenalin (**14**) gegen Asthma: Norisodrine® (*Abbott*, 1954) und Isuprel® (*Winthrop-Stearns Inc.*, 1962)

7.5.3. Die Bedeutung des Epinephrins (Adrenalin)

Epinephrin (Adrenalin; **4**) ist das *N*-Methylderivat von Norepinephrin (Noradrenalin, NE; **3**) [28-30]. Die Namensgebung rührt vom Lateinischen her (*ad* „zu" und *renes* „Nieren"). Die gleichbedeutende Bezeichnung Epinephrin stammt aus dem Griechischen (επί = *epi* und νεφρός = *nephros*).



4

R-Epinephrin
(*R*-Adrenalin)

Es kommt unter anderem im Nebennierenmark vor; seine Entdeckung 1856 gebührt eigentlich dem französischen Physiologen *Alfred Vulpian*. Auch *William Bates* berichtete 1886 von der Entdeckung einer neuen Substanz aus der Nebenniere. Epinephrin (**4**) gilt als Stresshormon und wird von dort aus in die Blutbahn abgegeben. Seine primären Funktionen übt

es durch Interaktion mit den adrenergen Rezeptoren aus: Zusammen mit NE beeinflusst es das *Fight-or-flight*-Verhalten, indem es die Herzfrequenz, den Blutdruck, die Erweiterung der Bronchien, die Energiefreisetzung aus Fett sowie das Bereitstellen der Muskelkraft reguliert.

Im Zentralnervensystem kommt Epinephrin (**4**) ebenfalls vor. Seine Effekte vermittelt Epinephrin (**4**) über eine Interaktion mit den Adrenozeptoren (siehe unter Norepinephrin, Kapitel 7.5.2, für die Klassifizierung).

Ferner ist Epinephrin an der Schweißproduktion, dem pilomotorischen Reflex (Gänsehaut) und an der Mydriasis (Pupillenerweiterung) beteiligt. Zu Beginn der Vermarktung (1901) wurde es medizinisch (Abb. 3) zum Anregen des Kreislaufs, zur Erzeugung einer Vasokonstriktion sowie zur Behandlung von Schock und Asthma (Handelsname z. B. Adrenalin®) verwendet, heute dagegen vor allem für die Wiederbelebung von Herz und Lunge bei Herzstillstand, Kreislaufschock und heftigen allergischen Reaktionen sowie Erzeugung von lokalen Vasokonstriktionen (Suprarenin®).

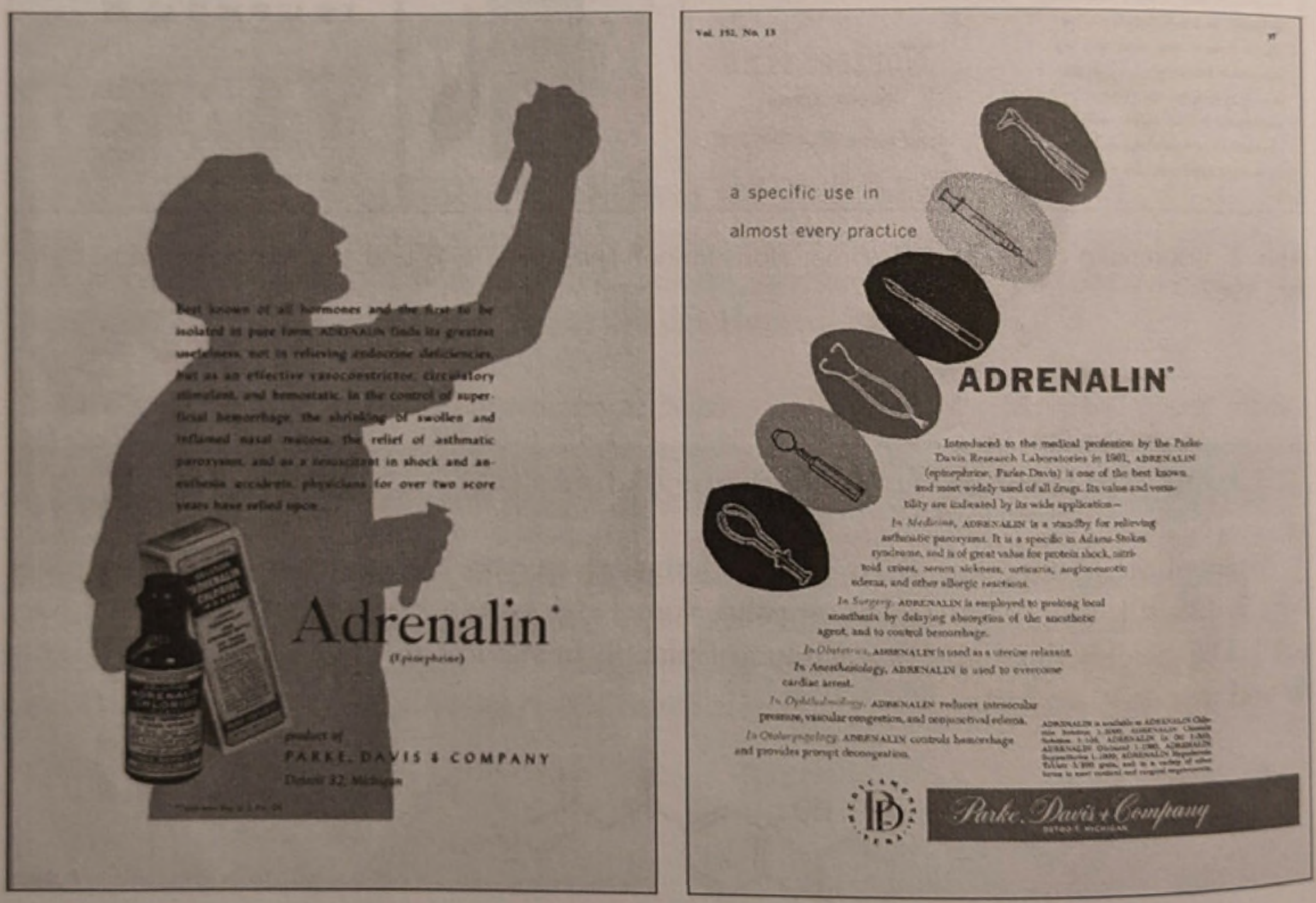
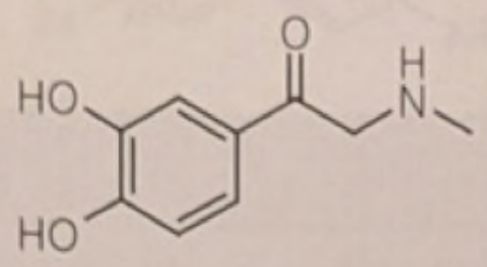


Abb. 3. Frühe Werbungen für Adrenalin (*Parke Davis & Company*).

Der ausführliche Artikel von *Barger* und *Dale* aus dem Jahre 1910 beschreibt eine Vielzahl von Derivaten des Epinephrins, so auch β-Ketoderivate und *N*-Alkylverbindungen [31]. Er gibt die damals herrschenden Kenntnisse und Ansichten wieder und ist für den interessierten Leser durchaus eine Konsultation wert.

Wird die β-Hydroxygruppe zum Keton umfunktionalisiert, so erhält man Adrenalon (**16**). Es wird als Vasokonstriktor beschrieben und sollte ursprünglich zur Behandlung von Asthma dienen [32]. Es zeigt hämostatische (blutstillende) Eigenschaften und wird zur äußeren Anwendung erwähnt.



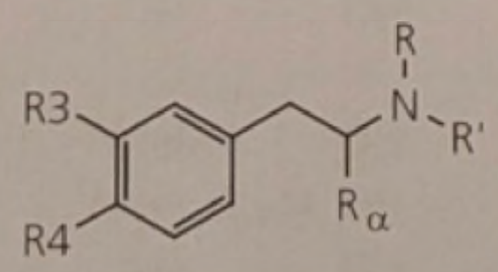
16

Adrenalon

7.5.4. Übersicht der einfachen 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine ohne die 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine

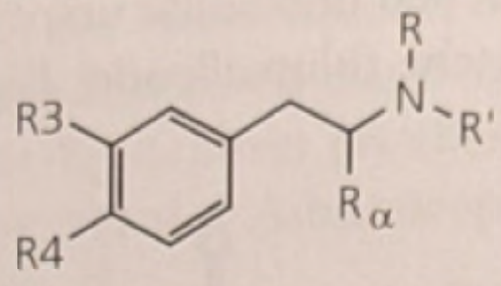
In der Tabelle 1 ist eine Übersicht der Phenylalkylamine *ohne* die Methylendioxyderivate, ohne Aminosäurefunktion und ohne β-Substitution gegeben. Zudem wird gezeigt, welche Strukturen in welchem Zusammenhang untersucht wurden. Es sei darauf hingewiesen, dass nur auszugsweise und als relevant eingestufte Literaturstellen angegeben wurden.

Tabelle 1. Ausgewählte 3,4-disubstituierte Phenylalkylamine, ohne 3,4-Methylendioxyderivate



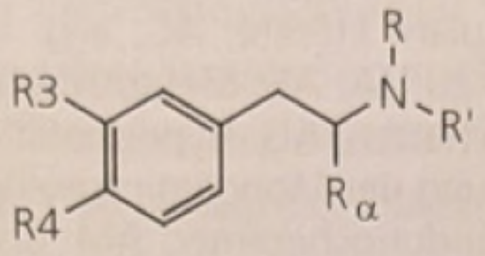
Nr.	Synonyme	R_α	R3	R4	R	R'	Untersuchungen
2	3,4-DMPEA	H	MeO	MeO	H	H	A [33-38]; B [39]; C [40]; D [41]; E [42, 43]; Y [12]
18	3,4-DMA, EA-1316	Me	MeO	MeO	H	H	A [34] , [33, 35-38, 44]; C [40, 45]; D [41]; E [46]; F [47, 48]; G [49, 50]; F [51]; H [52]; I [53]
19	EA-1322	Et	MeO	MeO	H	H	D [41]
20		Me	MeO	MeO	NH_2	H	E [54]
21		Me	MeO	MeO	Pr	H	I [53]
22		F_3C	MeO	MeO	H	H	J [55]
23		Me	MeO	EtO	H	H	F [47, 48, 56]
24	MMA	Me	MeO	Me	H	H	A [33]; G [57]; K [57-59]; L [60]; M [57]
25		Me	MeO	PhPr	H	H	C [61]

Tabelle 1. Ausgewählte 3,4-disubstituierte Phenylalkylamine, ohne 3,4-Methylendioxyderivate (Fortsetzung)



Nr.	Synonyme	R_α	R3	R4	R	R'	Untersuchungen
26		H	$R(CH_2)_mO$	$R(CH_2)_nO$	H	H	N [62]
27		H	MeO	HO	H	H	B [63]; C [64]; O [65]; X [66]
28	HMA	Me	MeO	HO	H	H	C [64]; AE [67, 68]
29	HMMA	Me	MeO	HO	Me	H	AE [67-69]
30		H	MeO	Me_2NEtO	H	H	P [70]
31		Me	MeO	Me_2NEtO	H	H	P [70]
32		H	MeO	Me_2N^+EtO	H	H	P [70]
33		Me	MeO	Me_3N^+EtO	H	H	P [70]
34		H	MeO	F	H	H	D [71]; Q [71]
35		H	MeO	F	Alkyl	Alkyl	Q [71]
36		Me	MeO	Cl	H	H	L [60]
37		Me	MeO	Br	H	H	C [72]; G [72]; R [73]
38		Me	MeO	^{131}I	H	H	S [74]
38		Me	MeO	^{131}I	H	H	S [74]
39	p-MeO-DA	H	HO	MeO	H	H	T [75]; U [63]; V [76]; W [77]; O (nicht im Menschen) [65]; X [66]
40		Me	HO	MeO	H	H	C [64]
41		Me	HO	MeO	Me	H	AE [67]
2	DA, Dopamin	H	HO	HO	H	H	siehe auch Text. F [47, 48]; Y [12]; Z [12, 31]; H [78]; I [53]
42	*N*-Me-DA	H	HO	HO	Me	H	F [47, 48]; Z [31]; AA [79, 80]
43		H	HO	HO	Me, Et, Pr	H	F [47, 48]; Z [31]
44	α-Me-DA, HHA	Me	HO	HO	H	H	F [47, 48, 51]; H [52]; AA [80]; AB [81]; AC [82, 83]
45		Me	HO	HO	Me, Et, Pr, Bu	H, Me	AD [84]
46		FH_2C	HO	HO	H	H	AB [81]
47		F_2HC	HO	HO	H	H	AB [81]
48		H	HO	HO	Me_3	-	Z [31]
49	α,*N*-DMe-DA, HHMA	Me	HO	HO	Me	H	AE [67-69, 85, 86]
50		H	HO	F	H	H	Q [71, 87]
51	H 77/77	Me	HO	Me	H	H	G [57]; M [57, 88]; AF [89]; AG [89, 90],; AH [91]; AI [92]
52	H 75/12	Et	HO	Me	H	H	G [57]; M [57, 88]; AH [91]; AI [92]
53		Me	HO	Et	H	H	NE und 5-HT release [88]
54		Me	HO	Cl	H	H	M [88]
55		H	HO	F	Alkyl	Alkyl	Q [71, 87]
56		Me	HO	^{131}I	H	H	S [74]

Tabelle 1. Ausgewählte 3,4-disubstituierte Phenylalkylamine, ohne 3,4-Methylendioxyderivate (Fortsetzung)



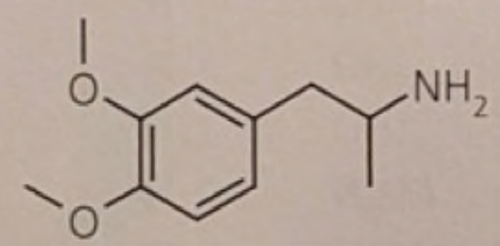
Nr.	Synonyme	R_α	R3	R4	R	R'	Untersuchungen
57	3-Thio-DA	H	HS	HO	H	H	Z [27]; AJ [27]
58	3,4-DFA	Me	F	F	H	H	F [47, 48, 51]; AK [93, 94]
59		Me	F	MeO	H	H	D [95]
60		H	F	HO	H	H	Q [71]
61		H	F	HO	Pr	PhEt	Q [87]
62		H	Cl	Cl	H	H	F [47, 48]; AQ [96]; AR [97]. β-OH: F [98]
63	3,4-DCA	Me	Cl	Cl	H	H	F [47, 48, 51]; H [52]; AK [93, 94]
64	3,4-DCMA	Me	Cl	Cl	Me	H	F [47, 48]
65		H	Cl	HO	H	H	F [47, 48]; AR [99]
66		Me	Cl	HO	H	H	F [47, 48, 51]
67		Me	Cl	Cl	Me	$HCCCH_2$	E [100]
68		H	Cl	1-piperidinyl	H	H	AL [101]
69		Me	Br	MeO	H	H	R [73]
70		H	Br	HO	H	H	AM [102]
71		Me	Br	HO	H	H	F [47, 48, 56]
72		Me	Br	Me_2N	H	H	E [103], AK [103]; AN [103]
73		Me	^{131}I	MeO	H	H	S [74]
74		H	^{125}I	HO	H	H	S (deiodiert schnell *in vivo*) [104]
75		Me	^{125}I	HO	H	H	AO [105]
76		H	Me	MeO	H	H	AQ [106]
77		Me	Me	MeO	H	H	AQ [106]
79		H	Me	Me	H	H	E [42]; V (i.p. Ratten) [107]; AQ [96]
80	3,4-DMeA, Xylopropamin	Me	Me	Me	H	H	F [47, 48]; H [52]; I [53]; AQ [51, 108]
81		Me	Me	MeS	H	H	AP [109]
82		H	Me	HO	H	H	Z [31]
83		Me	Me	Me_2N	H	H	E [103, 110-111]; AK [103]; AN [103]
84		Me	F_3C	PhO	H	H	AP (SAR, i.p. Ratte) [112]
85		H	O_2N	HO	H	H	F [113, 114]
86		H	Ac	HO	H	H	AD (negativ) [115]
87		Me	F_3C	Cl	H	H	AT [116]

A: Tier LD_{50}, Schlafzeit, Verhaltenstest, teils Humanpharmakologie; B: Alkaloid aus Kakteen; C: 5-HT-Rezeptoraffinitäten; D: Chem. Synthese/forensische Analyse; E: Interaktion mit MAO; F: PNMT-Inhibition; G: Verhaltenstest/ DD; H: Interaktion NE-Uptake/Release; I: Bewegungsaktivitätsstudie (Ratten); J: Allg. ZNS-Aktivität; K: Interaktion mit serotonerger Neurotransmission; L: Verhaltenstest (Katzen), Hyperthermie in Kaninchen; M: Monoaminspiegel; N: Antimikrobielle Wirkung zur Oberflächenbehandlung; O: Metabolit von 3-MeO-A, gefunden im Hund, Affe, Mensch; P: Wirkung in Maus (keine spezif. Angaben); Q: DA Rezeptor-Affinitäten; R: Verhaltenstest in Ratten; S: Akkumulation in div. Spezies (via Radiotracer); T: herzwirksamer Inhalt einer Weichkoralle; U: Inhaltsstoff vom Kaktus *Pachycereus pecten-aboriginum*;

V: Eigenschaften: Tremorverursacher; W: identifiziert als Neurotoxin; X: Synthese der α,β-Dideutero-Analoga; Y: Synthese der α,α-Dideutero- und β,β-Dideutero-Analoga; Z: Einfluss auf Blutdruck; AA: adrenerge Eigenschaften; AB: kardiovaskuläre Effekte; AC: allg. Interaktion mit Neurotransmission; AD: Biologische Eigenschaften im Vergleich zu DA; AE: Metabolit von MDMA im Menschen und/oder Tier; AF: Mechanismus für Putzverhalten von Ratten; AG: Hypermotilität in Ratten und möglicher Wirkmechanismus; AH: Hyperthermie; AI: Erschöpfung der Monoaminspeicher; AJ: COMT-Inhibition; AK: Interaktion mit dem SERT; AL: untersucht als Entzündungshemmer; AM: isoliert aus Seescheiden (Manteltier; *Ascidiae, Cnemidocarpa bicornuta*); AN: Verhaltenstest in Maus; AO: Radioimmunoassay; AP: Untersuchung der anorektischen Wirkung (Tier); AQ: Synthese; AR: Wachstumsregulierung von Pflanzen; AR: Verhaltenstest und biochemische Eigenschaften in Hund und Ratte; AS: Isolation aus Kaktus *Cereus validus* (Argentinien); AT: patentiert als potentes Anorektikum.

7.5.4.1. Ein paar erwähnenswerte Derivate

Das 3,4-Dimethoxyamphetamin (3,4-DMA; **18**) wurde bereits 1944 pharmakologisch untersucht und mit Amphetamin verglichen. Dabei zeigte es betreffend einer hypertensiven Wirkung im Vergleich zu Amphetamin praktisch keine Wirkung (i.v.; Hund) [117]. Im Jahre 1969 erwähnte *Shulgin* die Wirkungslosigkeit resp. die umstrittene Wirkung von 3,4-DMA (**18**) im Menschen. Bei intravenöser Applikation von 700mg (!) wurden jedoch halluzinogene Effekte beobachtet [38]. *Van der Schoot* zeigte, dass 3,4-DMA (**18**) die motorische Aktivität in Mäusen (i.p.) nicht erhöht [53].



18

3,4-DMA

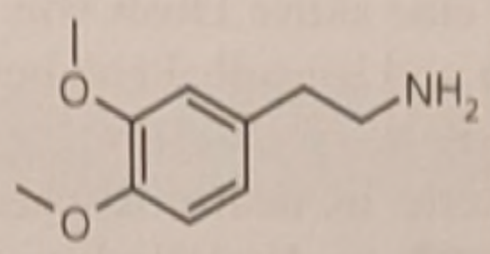
In Ratten beschrieben *Barfknecht* und *Nichols* 1972 ab Dosierungen von 8mg/kg amphetaminartige Wirkungen für 3,4-DMA (**18**) [44]. Die Wirkungen und Toxizität auf Hunde und Affen sind in [36] beschrieben.

In Drug-Discrimination-Studien vermochte 3,4-DMA (**18**) weder für Amphetamin [50] noch für das Psychedelikum DOM (**88**) zu substituieren [118]. Hingegen vermochten beide Stereoisomere ungefähr äquipotent in Ratten für das Entaktogen MDMA (**1**) zu substituieren [119]. Weiter substituierten beide Stereoisomere von 3,4-DMA (**18**) in Ratten für PMMA (Paramethoxymethamphetamin; **89**) nahezu äquipotent, das racemische 3,4-DMA (**18**) jedoch substituierte nur partiell (70%) [119].

Die praktische Wirkungslosigkeit von 3,4-DMA (**18**) im Menschen könnte darin liegen, dass es zwar gewisse neurobiologische Wirkungen mit den strukturell verwandten PMA (**90**) oder MDMA (**1**) teilt, jedoch andere, für deren ausgeprägte Wirkung relevante Prozesse deutlich schwächer beeinflusst.

3,4-Dimethoxyphenethylamin (3,4-DMPEA; **17**) ist im Menschen völlig inaktiv (orale Dosierungen bis 1000mg) [38]. Es ist dem Dopamin nahe verwandt und stand lange im Mittelpunkt der Schizophrenieforschung [120]. Bei dünnschichtchromatographischen Untersu-

chungen an Urinproben von Schizophreniepatienten wurde ein pinkfarbener Fleck entdeckt, wobei sich die Ergebnisse diverser Forschungsgruppen widersprachen. Manche fanden den pinkfarbenen Fleck gar nicht, und andere fanden ihn auch in gesunden Menschen. Der einzig übereinstimmende Punkt war die Ursache des Flecks: 3,4-DMPEA (**17**). Umgekehrt stellte sich die Frage, ob 3,4-DMPEA (**17**) in gesunden Probanden einen schizophrenieähnlichen Zustand erzeugen könnte. Die Antwort war klar nein. Die Theorie wurde verworfen und heute wird für die Auslösung schizophrenieähnlicher Zustände z.B. eine Überreizung mancher Hirnareale, ausgelöst durch einen pathologisch bedingten Überschuss an Dopamin oder ein Dopaminungleichgewicht in verschiedenen Hirnarealen diskutiert (Dopaminhypothese) [121, 122].

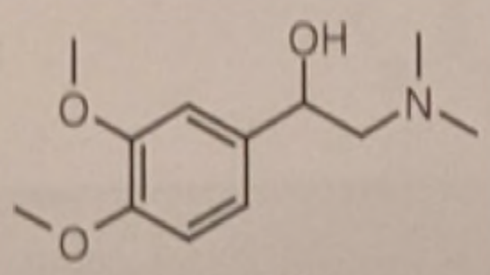


17

3,4-DMPEA

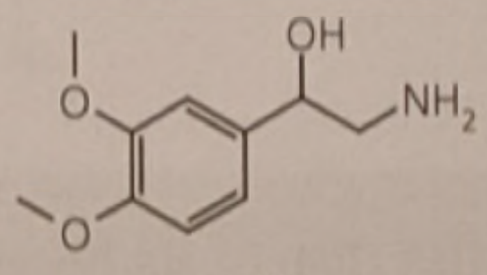
Macromerin (**91**) ist ein Naturstoff und wurde in diversen Kakteen (*Coryphantha macromeris, C.* v. *runyonii*, *C. elephantidens)* nachgewiesen [123]. Seine psychoaktive Wirkung ist umstritten [124]. Es darf jedoch vermutet werden, dass es in Kombination mit anderen, in Kakteen vorhandenen Alkaloiden psychoaktive Effekte erzeugen kann oder diese zumindest synergistisch moduliert [125].

Das von *Shulgin* untersuchte DME (**92**) ist ein strukturell eng verwandtes Derivat von Macromerin (**91**) [126]. Bei Dosierungen von bis zu 115mg DME (**92**) wurden im Menschen keine nennenswerten Effekte beobachtet.



91

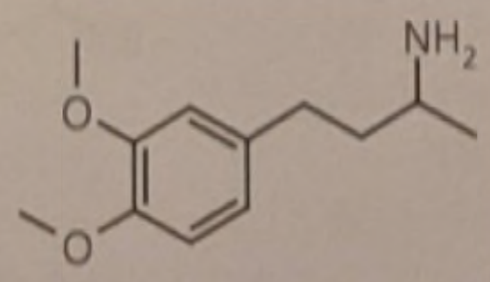
Macromerin



92

DME

Das Derivat **93** haben *Aldous* et al. in eine Struktur-Aktivitäts-Beziehungsstudie mit einbezogen [127]. Bestimmt wurde der Einfluss auf das Verhalten von Katzen sowie auf die Hyperthermie in Kaninchen. Beide Effekte waren sehr schwach ausgeprägt.

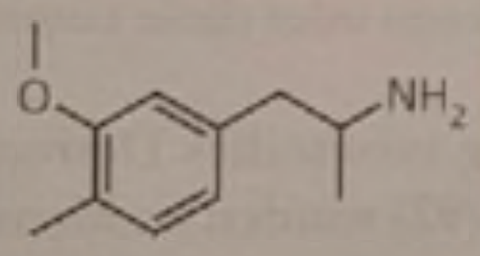


93

Das Derivat 3-Methoxy-4-methylamphetamin (MMA; **24**) ist ein strukturelles Analog des potenten Psychedelikums DOM (**88**), das sich durch Weglassen der 2-MeO-Gruppe ergibt. Es wurde offenbar 1974 in Italien in Straßenproben festgestellt [128]. In frühen Studien an Mäusen zeigte es im Schwimmlabyrinth-Verhalten (*water-maze*) ähnliche Effekte wie DOM (**88**) [33]. MMA (**24**) wurde pharmakologisch auch mit weiteren Substanzen verglichen. Es vermochte in Drug-Discrimination-Studien (Ratten) sowohl für MDMA (**1**) wie für MBDB (**94**) zu substituieren [57]. Für LSD (**95**) erfolgte nur eine partielle Substitution, und für Amphetamin erfolgte keine Substitution (Anm.: Es wurden zusätzlich die einzelnen Stereoisomere von **24** untersucht) [57]. In Ratten erwies sich **24** schließlich als frei von serotonerger Neurotoxizität [57].

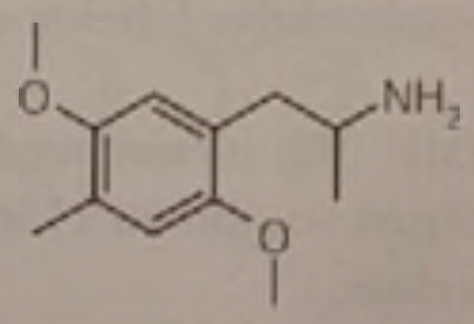
Shulgin erwähnt für MMA (**24**) eine aktive Dosis von 40–60mg im Menschen [126]. Die Wirkung wird als eher dysphorisch und langanhaltend beschrieben.

Die Rigidisierung der Seitenkette in neurotoxischen Verbindungen wie PCA (Parachloramphetamin; **96**) oder MDA (**97**) zu Aminoindan- oder Aminotetralinderivaten (siehe Substanzen **98-102**, Kapitel 7.5.7.7) führte zum Verlust der Neurotoxizität (siehe Kapitel 6.3.4). So wurde auch der Effekt einer Einbindung der Seitenkette in MMA (**24**) zur Substanz MMAI (**103**) untersucht [57]. Auch MMAI (**103**) substituierte in Ratten für MDMA (**1**) und MBDB (**94**), jedoch vermochte es weder für LSD noch für Amphetamin zu substituieren. Weiter zeigt MMAI (**103**, K_i= 0,83µM) eine leicht höhere Affinität gegenüber dem humanen Serotonintransporter (hSERT) als MDA (**97**, K_i= 1.1µM) [94].



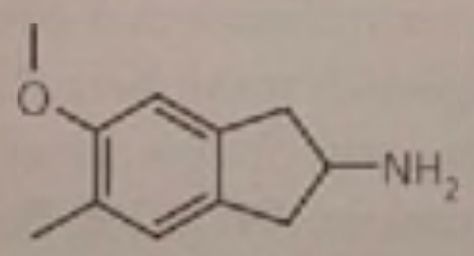
24

MMA



88

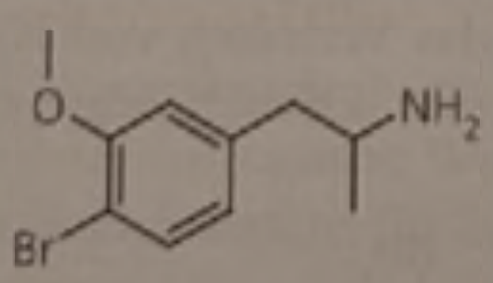
DOM



103

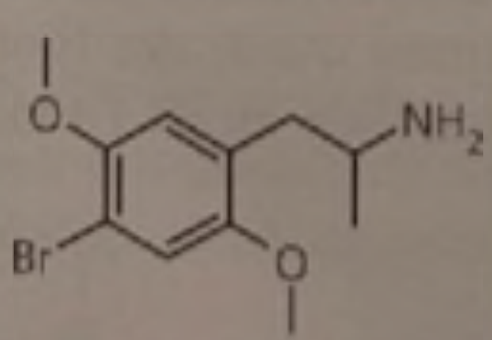
MMAI

Die Substanz MBA (**104**) ist ein Analogon des potenten Psychedelikums DOB (**105**). In Ratten zeigte MBA (**104**) bei einer Dosierung von 7,5mg/kg mescalinähnliches Verhalten (DOB: bei <2,5mg/kg mescalinähnlich) [73]. Die Affinitäten an 5-HT_1- und 5-HT_2-Rezeptoren waren äußerst gering (beide > 25000nM; DOB zeigte in dieser Studie K_i-Werte von 3340nM und 63nM, respektive) [72].



104

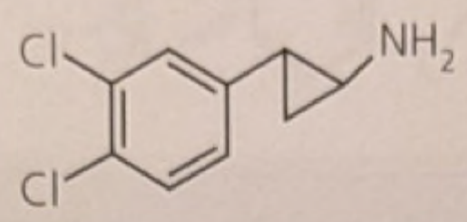
MBA



105

DOB

Das dem DOV-21947 (**13**) strukturell verwandte 3,4-Dichlortranylcypromin (**106**) untersuchten *Zirkle* et al. 1962 auf MAO-inhibitorische Aktivität [129]. Es zeigte rund 30% der Aktivität des MAO-Hemmers Tranylcypromin (**254**).

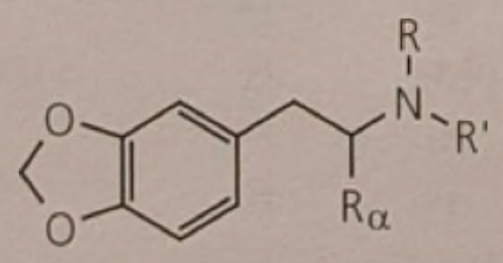


106

7.5.5. Übersicht der einfachen 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine

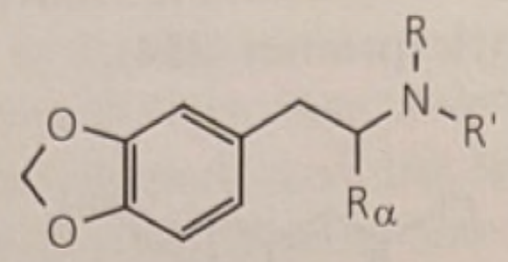
Durch die Tatsache, dass 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA; Ecstasy; **1**, Kapitel 7.5.6) einzigartige psychopharmakologische Eigenschaften aufweist, wurde eine Vielzahl von verwandten Derivaten erforscht. Mehr als zwanzig Verbindungen wurden im Menschen getestet [38, 136], und keine konnte die Popularität von MDMA (**1**) in der Wissenschaft oder im Freizeitgebrauch ernsthaft gefährden. Tabelle 2 listet die humanpharmakologischen Daten von Substanzen auf, die ausgehend von 3,4-Methylendioxyphenethylamin (**107**) in α-Position und/oder am Stickstoff derivatisiert wurden.

Tabelle 2. Derivatisierung von 3,4-Methylendioxyphenethylamin (**107**) in α-Position und/oder am Stickstoff



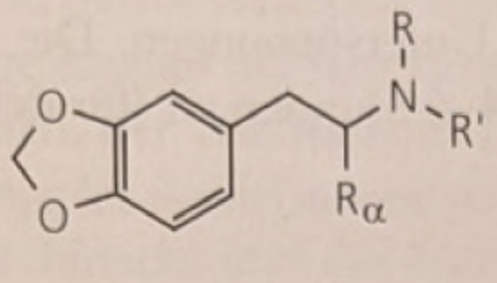
Nr.	Synonyme	R_α	R	R′	Dosis[a] / Typ[b]	Dauer[c]	Lit.[d]
107	3,4-MDPEA; EA-1297	H	H	H	>300mg / N		
108	METHYL-H; Homarylamin	H	Me	H	>30mg / N		A [126]
109		H	Me	Et			
110	ETHYL-H	H	Et	H			
111	PROPYL-H	H	Pr	H			
112	ISOPROPYL-H	H	iPr	H			
97	MDA	Me	H	H	80-160mg / E, S	8-12h	
113	MDOH	Me	HO	H	100-160mg / E, S	3-6h	
114	MDMEO	Me	MeO	H	>180mg / N		
1	MDMA	Me	Me	H	80-150mg / E, S	4-6h	
115		Me	$^{11}CH_3$	H			B [130]
116	MDTFM	Me	CF_3	H			C

Tabelle 2. Derivatisierung von 3,4-Methylendioxyphenethylamin (**107**) in α-Position und/oder am Stickstoff (Fortsetzung)



Nr.	Synonyme	R_α	R	R′	Dosis[a] / Typ[b]	Dauer[c]	Lit.[d]
117	FLEA	Me	Me	OH	100–160 / E, S	4–8h	
118	MDDM	Me	Me	Me	>150mg / N		
119	MDEA	Me	Et	H	100–200mg / E	3–5h	
120	MDFE	Me	FH_2CCH_2	H			C
121	MDDFE	Me	F_2HCCH_2	H			C
122	MDTFE; $MDCF_3$	Me	F_3CCH_2	H	>500mg / N		[131]
123	MDCM	Me	$NCCH_2$	H			
124	MDMCM	Me	$NCCH_2$	Me			C
125	MDDE	Me	Et	Et			
126	MDHOET	Me	HOEt	H	>50mg / N		
127	MDMEOET	Me	MeOEt-	H	>180mg / N		
128	MDPR	Me	Pr	H	>200mg / N		
129	MDIP	Me	iPr	H	>350mg / N		
130	MDCP	Me	Cp	H			C
131	MDAL	Me	Allyl	H	>180mg / N		
132	MDPL	Me	Propargyl	H	>150mg / N		
133	MDBU	Me	Bu	H	>40mg / N		
134	MDIB	Me	iBu	H			
135	MDCPM	Me	CpMe	H	>10mg / N		
136	MDTB	Me	tBu	H			
137	MDAM	Me	Pe	H			
138	MDHE	Me	1-He	H			
139	MDPHEN	Me	Ph	H			C
140	MDSE	Me	4-heptyl	H			
141	MDBZ	Me	Bn	H	>150mg / N		
142	MDOC	Me	1-Octyl	H			
143		Me	NH_2	H			
144	MDBA	Me	tBuNH	H			
145	BDB, J	Et	H	H	150–230mg / E	4–8h	
94	MBDB; EDEN	Et	Me	H	180–210mg / E	4–6h	
146	DMBDB	Et	Me	Me			
147	ETHYL-J	Et	Et	H	>90mg / N	kurz	
148	K	Pr	H	H			
149	METHYL-K; ATK-0091	Pr	Me	H	>100mg / N		E [132]
150	ETHYL-K	Pr	Et	H	>40mg / N		
151		iPr	H	H			D [133]
152	ATK-0104[e]	iPr	Me	H			E [132]

Tabelle 2. Derivatisierung von 3,4-Methylendioxyphenethylamin (**107**) in α-Position und/oder am Stickstoff (Fortsetzung)



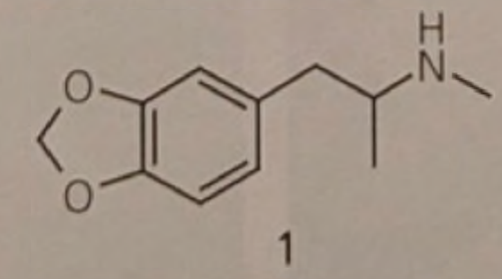
Nr.	Synonyme	R_α	R	R′	Dosis[a] / Typ[b]	Dauer[c]	Lit.[d]
153		CP	H	H			C
154	ATK-0101	CP	Me	H			E [132, 134]
155	L	Bu	H	H			
156	METHYL-L	Bu	Me	H			
157	ETHYL-L	Bu	Et	H			
158	ATK-0102	t-Bu	Me	H			E [132]
159		Allyl	H	H			F [135]

a) Wirksame Dosis im Menschen; b) N: nicht bekannt, E: Entaktogen, S: Stimulans; c) Wirkdauer im Menschen; d) falls nicht anders vermerkt, sind die Daten in *Shulgin* und *Shulgin* zu finden [126] oder von *Trachsel* und *Richard* [136] entnommen; e) auch als UWA-101 bekannt [333]. A: Klinisch als Hustenmittel geprüft; B: Messung der Verteilung im Körper von Versuchstieren, C: unbekannte Substanz; D: Analytik; E: als potentieller Wirkstoff zur Behandlung des Morbus *Parkinson* vorgeschlagen und/oder untersucht; F: auf entzündungshemmende und antihypertensive Wirkungen untersucht.

7.5.6. Das einzigartige MDMA

7.5.6.1. Einleitung

3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA; **1**) weist an sich einzigartige pharmakologische Eigenschaften auf. Aufgrund seiner Fähigkeit, im Menschen Gefühle der Nähe zu Mitmenschen, ein Bedürfnis nach Sozialisierung und ein verstärktes Gefühl der Empathie zu erzeugen, wird es als Empathogen oder Entaktogen bezeichnet. Der Begriff Entaktogen setzt sich zusammen aus „en“ (altgriechisch ἐν innen), „tactus“ (lateinisch Berührung) und „gen“ (altgriechisch von γίγνομαι bewirken) zusammen (= innere Rührungen verursachend) [322].



1

MDMA

MDMA (**1**) stößt einerseits in der Wissenschaft auf großes Interesse, andereseits findet es in der Öffentlichkeit viel Beachtung. Nebst der potenziellen Verwendung von MDMA (**1**) in der Psychotherapie häuft sich der Konsum vor allem an Technopartys oder in der Freizeit,

da die Substanz Euphorie und psychische sowie physische Energie positiven Charakters hervorruft. Der weit verbreitete Gebrauch (und Missbrauch) dieser Substanz führte zu äußerst vielen wissenschaftlichen Untersuchungen. Die typische Dosierung liegt zwischen 80–150mg, und die Wirkung hält 4–6 Stunden an (für detaillierte Beschreibungen siehe Ref. [126, 136]).

7.5.6.2. Die Geschichte und das Vorkommen von MDMA

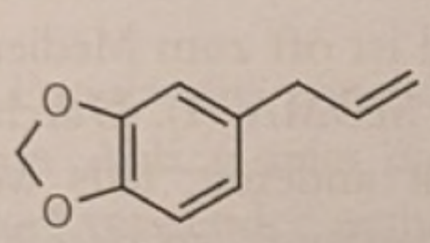
MDMA (**1**) ist bisher nirgends in der Natur entdeckt worden und wird daher als rein synthetische Substanz eingestuft (siehe auch die Strukturen der Leucettamine im Exkurs Naturstoffe!). Allerdings kommt eine ähnliche, stickstofffreie Substanz in der Natur vor: Safrol (**160**). Es ist unter anderem in der Muskatnuss (*Myristica fragrans*) und im Sassafrasbaum (*Sassafras officinale*), der vor allem in Nordamerika gedeiht und eine Höhe von 15–35m erreicht, enthalten (Abb. 4). Das aus der Rinde oder den Früchten gewonnene Sassafrasöl wurde lange als Duftessenz verwendet, aber auch die chemische Industrie ist daran wegen des hohen Gehalts an Safrol (75–80%) interessiert [137]. Aufgrund der krebserregenden Wirkung von Safrol [138-141] ist die Verwendung jedoch in der Parfümindustrie [142] oder in Lebensmitteln [142] verboten worden (z.B. zusammengefasst in [143]). So wurde Safrol weitgehend durch imitierende Stoffe ersetzt. Safrol ist ein Hepatotoxin und weist eine unselektive Hemmung diverser Cytochrome auf [144, 145].

Abb. 4. Blätter des safrolhaltigen Sassafrasbaums (*Sassafras officinale*, l.) und eine noch am Muskatnussbaum (*Myristica fragrans*, r.) hängende Muskatnuss [325], die ebenfalls Safrol enthält.

Safrol (**160**) dient auch zur illegalen Synthese von MDMA (**1**) [146-148] und daher unterliegt der Verkehr von Sassafrasöl und Safrol vielerorts einer behördlichen Kontrolle.

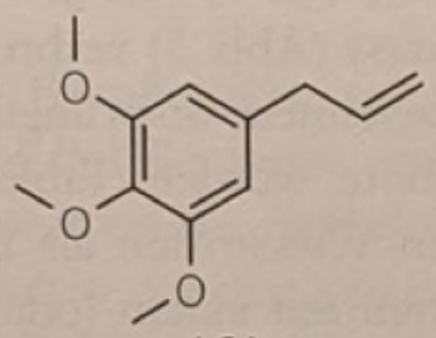
Verschiedenen Berichten zufolge erzeugt der Konsum einer größeren Dosis Muskatnuss (ca. 1g) einen deliriumartigen Rausch, der von leichten (Pseudo-)Halluzinationen und Euphorie begleitet sein kann. Allerdings ist der Konsum von Muskatnuss unpopulär, vermutlich aufgrund des starken Eigengeschmacks und der häufig auftretenden Nebenwirkungen. Zudem birgt die Einnahme der Muskatnuss (>5–7g) ein nicht unwesentliches Risiko einer starken Vergiftung.

Das aktive Prinzip der Muskatnuss scheint jedoch nicht Safrol (**160**) selbst zu sein, vielmehr werden Elemicin (**161**) und Myristicin (**162**) dafür verantwortlich gemacht [149]. Es wurde eine *In-vivo*-Transaminierung theoretisiert [150, 151], woraus die psychoaktiven Substanzen TMA (**163**) und MMDA (**164**) entstehen könnten (siehe auch Exkurs Naturstoffe). Allerdings gleichen die Wirkungen von Elemicin (**161**) und Myristicin (**162**) nicht denen von TMA (**163**, siehe Kapitel 8.4.3) oder MMDA (**164**, siehe Kapitel 8.4.11). Isosafrol (**165**) ist ebenfalls ein Naturstoff [152] und zeigt eine nahe strukturelle Verwandtschaft zu MDMA (**1**).



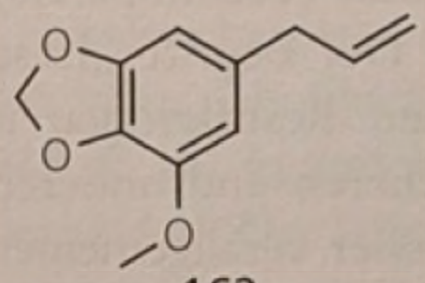
160

Safrol



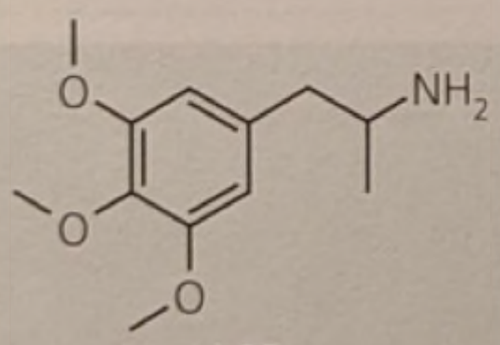
161

Elemicin



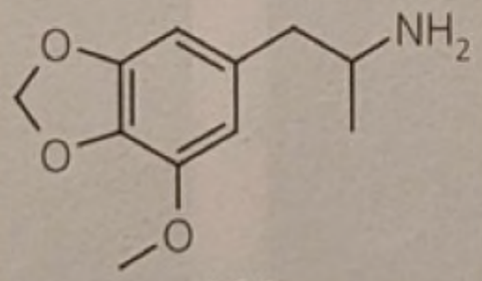
162

Myristicin



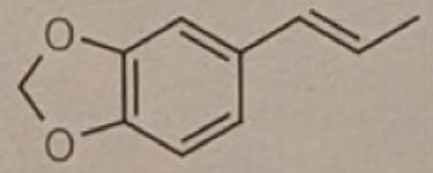
163

TMA



164

MMDA



165

Isosafrol

Die Angaben zur Erstsynthese von MDMA (**1**) sind in der Literatur widersprüchlich. Die häufigste Zitierung in der Fachliteratur ist, dass MDMA (**1**) ursprünglich von der Firma *Merck* zur Entwicklung eines Appetithemmers patentiert worden sei. Durch systematische Recherche der Originaldokumente im historischen Archiv von *Merck* präsentierten *Freudenmann*, *Öxler* und *Bernschneider-Reif* im Jahre 2006 die durch Originaldokumente rekonstruierte Geschichte von MDMA (**1**) [153].

Der Mythos, der Chemiker *Fritz Haber* sei die erste Person, die MDMA (**1**) hergestellt habe, bewahrheitete sich nicht [154]. Der Ersthersteller war der Chemiker *Dr. Anton Köllisch* von der Firma *Merck* in Darmstadt [153, 154]. So wurde die Herstellungsmethode von MDMA (damals als „Methylsafrylamin" betitelt) von der Firma *Merck* zusammen mit anderen alkoxytragenden Phenylalkylaminen im Jahre 1912 patentiert [155].

MDMA stellte ein irrelevantes Zwischenprodukt für die Herstellung neuer blutstillender Medikamente dar und wurde nicht etwa als Appetitzügler produziert, wie vielerorts falsch zi-

tiert. MDMA (**1**) wurde zu dem Zeitpunkt jedoch pharmakologisch nicht geprüft. Viele Jahre später, 1927 und 1959, untersuchte *Merck* pharmakologische Eigenschaften von MDMA (**1**), allerdings nicht im Menschen. Dessen psychotrope Wirkungen waren aller Wahrscheinlichkeit nach lange nicht bekannt.

Erst in den 1960er Jahren entdeckte *Alexander Shulgin* – inspiriert durch die Schilderungen einer Studentin, die eine kleine Dosis MDMA (**1**) eingenommen hatte und ihm kurz über die Wirkungen berichtete [126] (S. 69) – die außergewöhnlichen Wirkungen von MDMA (**1**). Unter dem Eindruck der Wirkungen und möglichen Auswirkungen kam kurz danach die Idee auf, MDMA (**1**) in der Psychotherapie zu nutzen. So betitelte *Shulgin* MDMA (**1**) als „*Windon*", als ein „Fenster zur Psyche". Anfang der 1970er Jahre kam der Name „Ecstasy" für MDMA (**1**) auf. Von Psychotherapeuten wurde MDMA (**1**) immer häufiger (ohne offizielle Genehmigung) eingesetzt, und als der Funke auf die breite Öffentlichkeit übersprang, nahm dessen Konsum als „*Recreational drug*" (Entspannungs- oder Freizeitdroge) stetig zu. Daraufhin wurden behördliche Instanzen tätig und veranlassten schließlich ein Verbot der Substanz (in den USA 1985, Deutschland und Schweiz 1986).

MDMA (**1**) hat sich schließlich in den 1990er Jahren parallel zur stark aufblühenden Rave-Kultur (Technopartys) als Ecstasy (Abb. 5) verbreitet und ist oft zum Medienstar geworden. Der Begriff „Ecstasy" bezeichnete ursprünglich nur MDMA (**1**). Durch die behördlichen Restriktionen und Verbote wurden Tabletten mit anderen, teils wesentlich gefährlicheren und unberechenbaren Wirkstoffen als Ecstasy verkauft, so dass heute der Begriff eher verallgemeinert Tabletten mit einem (oder mehreren, oder auch gar keinem) Wirkstoff, der berauschend oder stimulierend auf den Konsumenten wirkt, bezeichnet. Nebst MDMA (**1**) wurden in Ecstasy-Tabletten z.B. auch MDA (**97**), MDEA (**119**),

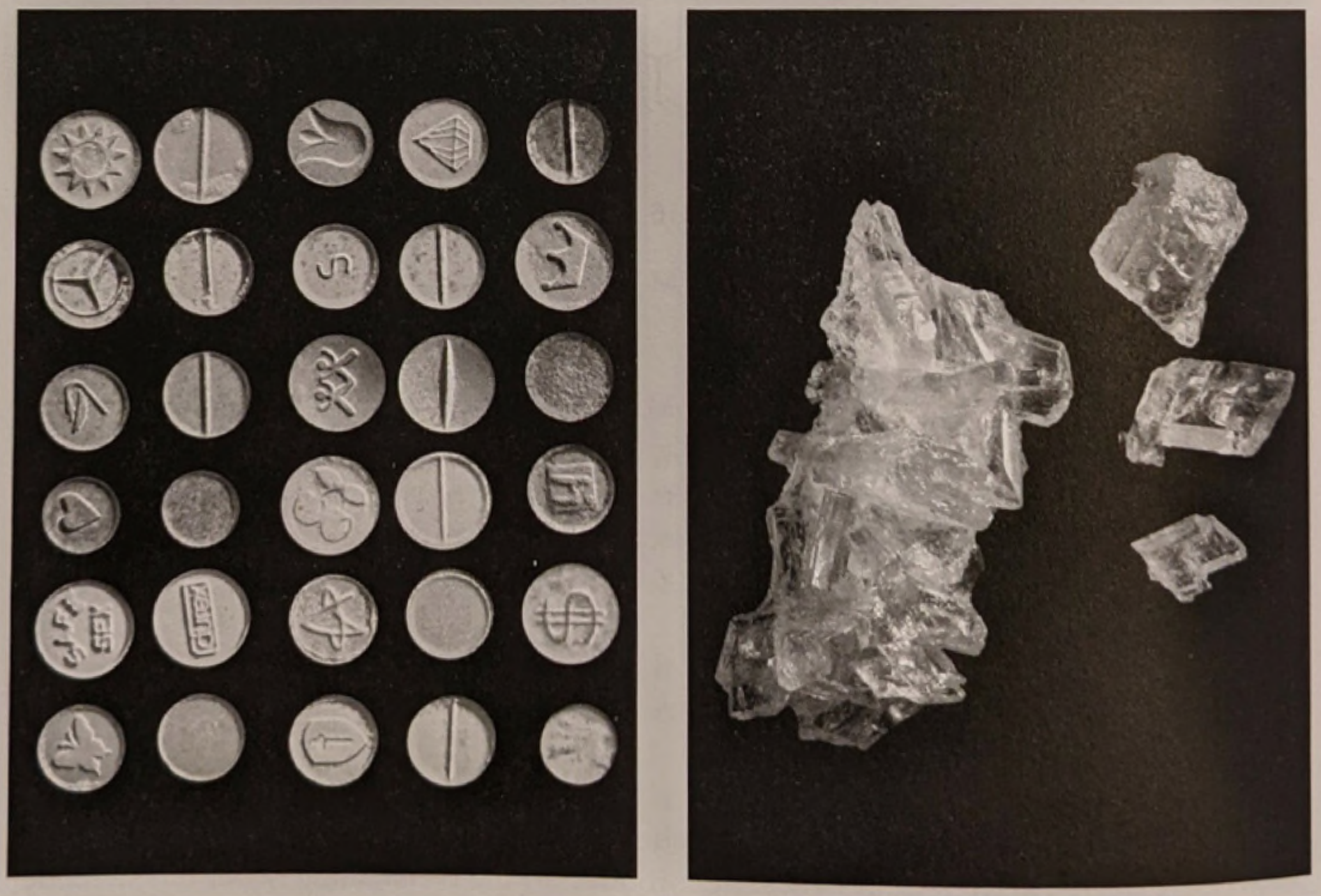


Abb. 5. Ecstasy-Tabletten (l.), sowie hochreines kristallines MDMA (r.)

MBDB (**94**), Benzyl- oder Phenylpiperazine (siehe Kapitel 3.12.4.2) oder das mit ernsten Zwischenfällen behaftete PMA (Paramethoxyamphetamin; **90**, siehe Kapitel 6.3.3) und 4-MTA (4-Methylthioamphetamin, siehe Kapitel 6.3.4) gefunden [332].

Von 1988 bis 1993 durfte die Schweizerische Ärztegesellschaft für psycholytische Therapie (SÄPT) klinische Untersuchungen mit MDMA (**1**) durchführen [156]. Die Ausnahmebewilligungen erhielt die SÄPT vom Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG). Die Dauer der Psychotherapie betrug rund drei Jahre; innerhalb dieser Zeitspanne fanden um die 70 psychotherapeutische Sitzungen statt. Darunter waren zusätzlich sieben psycholytische Sitzungen (psycholytische Therapie nutzt psychoaktive Substanzen zur tiefenpsychologischen Diagnostik). Rund 90% der 121 erfassten Patienten beschrieben ihren Zustand als „leicht verbessert" (26%) bis „gut verbessert" (65%) und sie berichteten nach der Therapie über keinerlei nachteiligen Erfahrungen (zusammengefasst in [157]). Da die Forschungen nicht von Beginn an wissenschaftlich begleitet wurden [156], gab es eine Zeitlang keine Bewilligungen mehr. In letzter Zeit folgen in diversen Staaten Bewilligungen – mit strengeren Auflagen (siehe 7.5.6.8, Das therapeutische Potenzial von MDMA).

Die Popularität von MDMA (**1**) reflektiert sich in den wissenschaftlichen Untersuchungen. Abb. 6 zeigt die Anzahl Publikationen im Laufe der Jahre. Als Quelle wurde Sci-Finder® verwendet; einbezogen wurden alle Artikel, die MDMA (**1**) auf irgendeine Weise erwähnen. Man erkennt einen deutlichen Anstieg Mitte der 1980er und 1990er Jahre, und in den letzten Jahren bleibt die Anzahl Publikationen hoch.

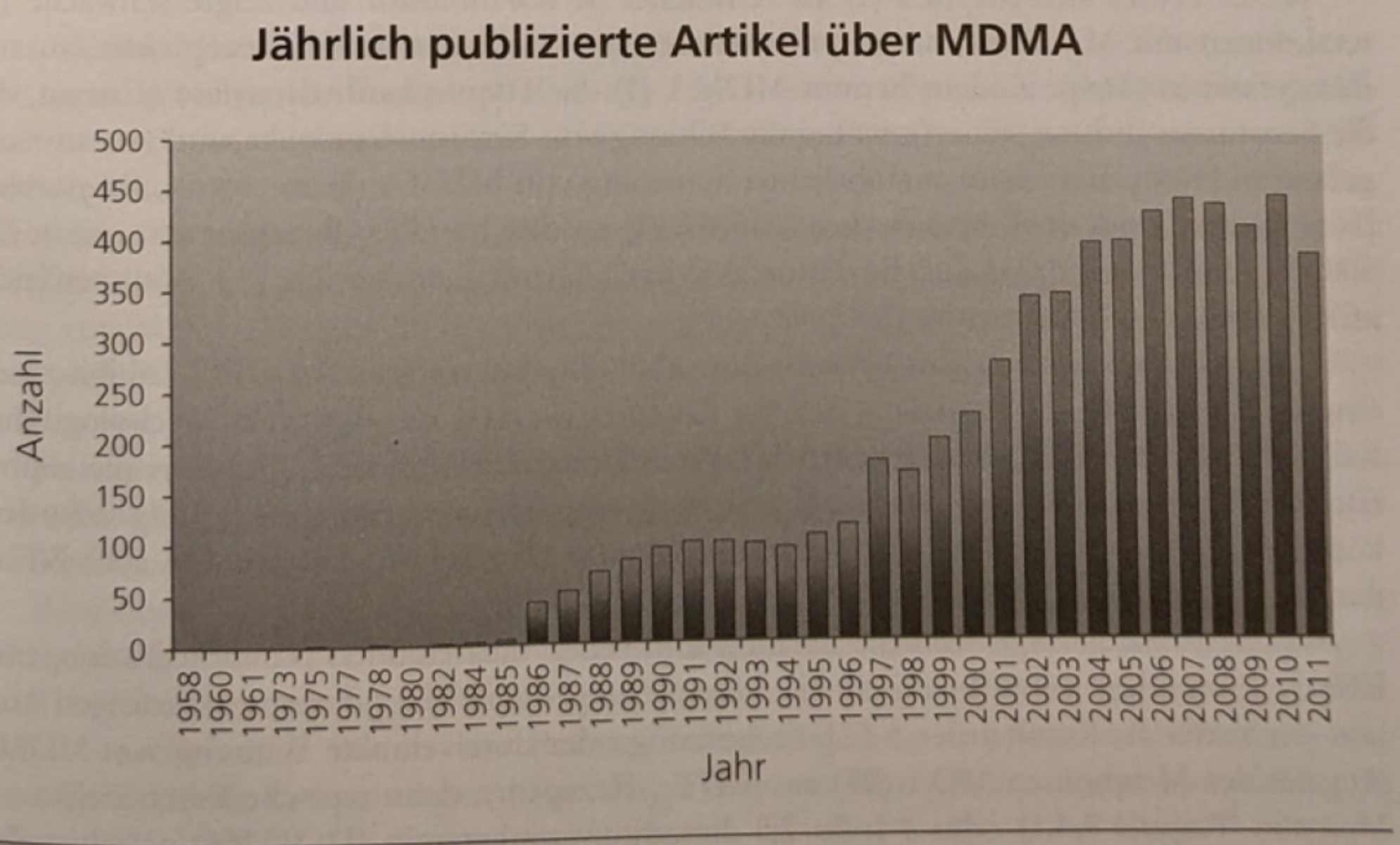


Abb. 6. Grafische Darstellung der jährlich erschienenen Fachliteratur zu MDMA (Hinweis: Die Abszisse verläuft erst ab 1984 linear.)

Während man lange versuchte, alle möglichen toxischen Wirkungen auf peripherer und neuronaler Ebene darzulegen (das Auslegen und Interpretieren erhaltener Daten dürfte hie und da von der einen oder anderen Interessengruppe gesteuert worden sein), zeigt sich seit einiger Zeit eine Kehrtwende, und es werden nebst den lange in den Medien gezeigten potenziellen Gefahren jetzt zunehmend Eigenschaften von MDMA entdeckt und erwähnt, die durchaus einen positiven Nutzen aufweisen (z.B. psychotherapeutische Behandlung von PTSD-Patienten sowie potenzielle Hinweise darauf, dass mit MDMA-artigen Substanzen eventuell neue Behandlungsmethoden für Parkinsonkranke zur Verfügung stehen könnten; siehe 7.5.6.8, Das therapeutische Potenzial von MDMA).

7.5.6.3. Neuronale Wirkmechanismen, Neurotoxizität und physiologische Nebenwirkungen

Es ist bekannt, dass MDMA (**1**) Serotonin (5-HT) und, in geringerem Ausmaß Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE) aus neuronalen Vesikeln freizusetzen vermag, wodurch die Konzentration dieser Neurotransmitter ansteigt [158, 159]. MDMA (**1**) erhöht die 5-HT-Konzentrationen auch durch die Hemmung der Serotoninwiederaufnahme *via* Inhibition des Serotonintransporters (SERT) [159, 160]. Die K_i-Werte an den Monoamintransportern für racemisches MDMA (**1**) betragen (funktioneller Assay): K_i(hSERT)= 2.41μM, K_i(hDAT)= 8.29μM und K_i(hNET)= 1.19μM [161]. Der Fakt, dass MDMA (**1**) eine höhere Affinität am NET hat als am DA oder SERT, verlangte nach Untersuchungen zur Relevanz der Interaktion zwischen MDMA (**1**) und NET [162]. Schließlich wurde gezeigt, dass alle drei Monoamine zur Wirkung von MDMA (**1**) beitragen [167, 168, 333]. Die lokomotorischen Effekte von MDMA vermitteln α_1-adrenerge Rezeptoren [163].

Weiter erwies sich MDMA (**1**) als schwacher MAO-Inhibitor und zeigte schwache Interaktionen mit M_1-muscarinergen, α_2-adrenergen sowie Histamin-H_1-Rezeptoren (zusammengefasst in [164]). Zudem hemmt MDMA (**1**) die Tryptophanhydroxylase (Enzym, das die Serotoninsynthese steuert), wobei die Bildung von Serotonin gesenkt wird (zusammengefasst in [164]). Bei einem ausführlichen Screening von MDMA (**1**) an einem „*Receptorome*" [165] fanden *Setola* et al. heraus, dass MDMA (**1**) an den h5-HT_{2B}-Rezeptor mit einem K_i= 500nM bindet und dabei den Rezeptor aktiviert (Agonist), wobei das (+)-*S*-Isomer leicht affiner als das (-)-*R*-Isomer ist [166].

Durch Vorbehandlung von Versuchspersonen mit einem selektiven SERT-Inhibitor und einem Dopamin-D_2-Antagonisten zeigten *Liechti* et al., dass die allgemein-psychologischen Effekte von der carriervermittelten 5-HT-Freisetzung abhängig sind, und dass die euphorischen Effekte sowie die Gemütsstimulierung eine DA-Rezeptorstimulierung erfordern könnten [167, 168]. Neuere Studien lassen annehmen, dass nebst 5-HT und DA auch NE zu den psychologischen Effekten von MDMA beiträgt [323].

Weiter wurde gezeigt, dass die leichten und selten auftretenden pseudohalluzinogenen Effekte zumindest teilweise durch die Stimulierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors erfolgen können (entweder als Resultat der 5-HT-Freisetzung oder durch direkte Wirkung von MDMA (**1**) oder des Metaboliten MDA (**97**) am 5-HT_{2A}-Rezeptor), denn typische Psychedelika wie Mescalin (Kapitel 8.4.1) oder 4-Iodo-2,5-dimethoxyamphetamin (DOI; **166**) entfalten ihre Wirkungen primär durch agonistische Aktivierung dieses Serotoninrezeptor-Subtyps [169].

Im Jahre 2002 präsentierten *Forsling* et al. mit einem *In-vitro*-Versuch, dass MDMA (**1**) die Freisetzung von Oxytocin stimuliert [170]. *Thompson* et al. präsentierten im Jahre 2007 die Rolle des Hormons Oxytocin und der Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren bei den prosozialen Effekten von MDMA (**1**) [171]. Das Neuropeptid Oxytocin spielt eine entscheidende Rolle bei sozialem Verhalten und beeinflusst das Verhalten zwischen Mutter und Kind. Physiologisch löst es bei einer Geburt Wehen aus und stimuliert die Zellen der Milchdrüsen zur Laktation. Seine zentrale Bedeutung liegt unter anderem in der Steuerung des Paarungsverhaltens, der Sexualität und Bildung einer Partnerbindung (darum wird Oxytocin im Volksmund auch als „Treuehormon" bezeichnet).

Interessanterweise stimuliert MDMA (**1**) die Freisetzung von Oxytocin aus dem isoliertem Hypothalamus der Ratte, und MDMA-Konsumenten zeigten erhöhte Oxytocinwerte im Blut (zusammengefasst in [171]). *Thompson* et al. konnten mit ihren Experimenten zeigen, dass mäßige Dosierungen von MDMA (**1**; 5mg/kg i.p.) die sozialen Interaktionen von Ratten stark erhöhten (Dauer des Aneinanderliegens). Weiter vermochte MDMA (**1**) die Oxytocin-Konzentrationen im Plasma zu erhöhen, was durch Verabreichen eines 5-HT_{1A}-Antagonisten (WAY 100,635) unterbunden werden konnte. Mit Hilfe eines Oxytocin-Antagonisten (Tocinoic acid) wurde die durch MDMA (**1**) erzeugte soziale Interaktion der Ratten signifikant abgeschwächt. Zusammengefasst wird ein Mechanismus postuliert, bei dem MDMA (**1**) postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Hypothalamus stimuliert und dies eine Freisetzung von Oxytocin zur Folge hat [171]. Untersuchungen zu den Oxytocin-Mengen in gesunden Probanden präsentierten 2008 *Baggott* et al. [172], und es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass diese durch MDMA erhöht werden. Im Jahre 2009 zeigten *Dumot* et al., dass MDMA (100mg *vs.* Placebo) eindeutig die Oxytocinmengen in gesunden Freiwilligen erhöhte und dass eine stärkere Korrelation der prosozialen Gefühle mit Oxytocin als mit den MDMA-Mengen im Blut besteht [173]. Diese Effekte lassen darauf schließen, dass Oxytocin eine Schlüsselrolle bei den prosozialen Wirkungen von MDMA einnimmt.

Obwohl MDMA (**1**) eine langfristige Erschöpfung der Serotoninspeicher hervorrufen kann, scheint das Freisetzen von Serotonin alleine für die langanhaltenden 5-HT-Defizite nicht ausreichend zu sein [174]. Serotoninspezifische Freisetzungsagentien (z.B. 4-Methylthioamphetamin; MTA; **167**) welche nicht-dopaminerg sind, scheinen in Versuchstieren frei von einer MDMA-artigen Neurotoxizität zu sein [175, 176]. Dies lässt auf zwei Möglichkeiten schließen: Entweder benötigt die Schädigung eine länger anhaltende Wirkung von MDMA-artigen Substanzen (was antioxidative Schutzmechanismen und zelluläre Energiespeicher erschöpfen könnte) und/oder toxische Metabolite vermitteln die toxischen Effekte von MDMA (**1**).

Es liegen verschiedene Erklärungsansätze für die mechanistische neurotoxische Wirkung von MDMA vor. Es fragt sich unweigerlich, welche Rolle die Metaboliten von MDMA für die Neurotoxizität und / oder für die psychopharmakologischen Wirkungen tragen.

Betreffend Neurotoxizität sagt eine Theorie aus, dass die durch enzymbedingte Spaltung (Cytochrome P450; CYP) der Methylendioxybrücke entstandenen Dihydroxyverbindungen, u.a. Catecholamine, zumindest teilweise im Verdacht stehen, neurotoxisch zu sein [177, 178]. Diese Catecholamine können ein Redox-Cycling eingehen, was Superoxid-Radikale oder sonstige Radikale hervorbringen kann. Diese können schließlich zu einer Zellschädigung oder zum Zelltod führen.

Ein anderer möglicher Mechanismus für MDMA-bedingte Neurotoxizität basiert auf der MDMA-induzierten Aufnahme von DA durch den SERT in Serotoninterminals, was

schließlich zur Schädigung der Nervenendigungen führen kann [179, 180]. Die Hypothese postuliert eine Desaminierung von DA durch die Monoaminoxidase B (MAO-B) in der serotonergen Zelle. Dies führt danach zur Bildung von cytotoxischem H_2O_2.

Noch einen weiteren Erklärungsansatz lieferten *Jones* et al. [181]. Durch die direkte Injektion von MDMA ins Gehirn von Versuchstieren konnte keine akute oder langfristige Neurotoxizität nachgewiesen werden. Bei der peripheren Verabreichung war die Neurotoxizität jedoch offensichtlich. Dies legt nahe, dass die Neurotoxizität von der Bildung spezifischer Metaboliten abhängig ist. Die Forschungsgruppe präsentierte die systemische Bildung von Glutathion- und *N*-Acetylcysteinkonjugaten mit dem Metaboliten 3,4-Dihydroxymethamphetamin (HHMA; **49**). Wurden diese Konjugate nun *subkutan* verabreicht, so konnten diese im Gehirn nachgewiesen werden und die Veränderungen auf serotonerger Ebene, die mit einer Neurotoxizität einhergehen, waren ebenfalls präsent. Die Untersuchungen von *Capela* et al. [182]. bestätigten, dass die Thioethermetabolite von MDMA sich als starke Neurotoxine erwiesen.

Die Abb. 7 zeigt die von *Capela* et al. vorgeschlagenen Pfade des MDMA-Metabolismus zu neurotoxischen Metaboliten [182].

Forscher wiesen darauf hin, dass hohe Umgebungs- und Körpertemperaturen einen verstärkenden Faktor für die Neurotoxizität von MDMA (**1**) darstellen [183-185]. Erhöhte Temperaturen können einen oder mehrere Prozesse, die in die Neurotoxizität involviert sind, verschlimmern. Die erhöhte Produktion von oxidativen Radikalen oder das stärkere Befähigen des SERT, erhöhte Mengen an Dopamin in serotonerge Zellen zu pendeln, könnten solche Prozesse darstellen [186-188].

Es gibt zahlreiche Studien betreffend den neurotoxischen Wirkungen von MDMA (**1**). Diese hängen jedoch stark von der Tierspezies, dem Stamm und der verwendeten Dosis ab [189]. Daher ist es schwierig, die Befunde zu verallgemeinern und diese auf den Menschen zu übertragen. Nichtsdestotrotz weisen bildgebende Studien mit Positronen-Emissionstomografie (PET) darauf hin, dass chronische Einnahme von MDMA (**1**) beim Menschen zu einer verminderten Bindung von 5-HT am Serotonintransporter (SERT) führt, was eine verminderte Wiederaufnahme und Bereitstellung zur Folge hat [190-195]. Dies könnte ein Indiz für einen Verlust von serotonergen Axonen sein. Die der Neurotoxizität zugrundliegenden Mechanismen sind umstritten [189, 196, 197], und es wurde argumentiert, dass frühere Studien allenfalls höhere und frequentere Dosierungen verwendeten, als sie im Menschen üblich sind. Infolgedessen könnten die Tierstudien das Risiko einer Neurotoxizität überbewerten [189, 198-200]. Die Effekte der Applikationsart und der Dosis von MDMA (**1**) auf die Pharmakokinetik in der Ratte und die Diskussion zur Übertragbarkeit von der Ratte auf den Menschen wurden kürzlich von *Baumann* et al. ausgiebig aufgegriffen [201].

Es wurde auch vorgeschlagen, dass nach der Einnahme von MDMA akute Nebenwirkungen wie Hyperthermie, Tachykardie, Konvulsionen, Leberversagen und andere Probleme durch genetisch bedingte Defizite von Enzymen, die in den Metabolismus von MDMA involviert sind, auftreten [177, 202-205]. Weiter gibt es Hinweise, dass genetisch unterschiedliche Personen eine unterschiedliche Suszeptibilität gegenüber den Gesamtwirkungen von Substanzen besitzen. Die Forschungsgruppe von *De la Torre* präsentierte jedoch eine überzeugende Studie, die untermauert, dass sich der Metabolismus von MDMA dosisabhängig dahingehend verändert, dass bestimmte Enzyme in ihrer Aktivität ausge-

lastet sind, und daher alle Personen einen niedrigen Metabolismus zeigen („*Poor metabolizers*"), wenn eine bestimmte Dosierung MDMA im Menschen überschritten wird [206]. Drei unabhängige Forschungsgruppen untersuchten die Cytochrom-Aktivität (CYP2D6) in MDMA-bedingten Todesfällen und nicht-fatalen Zwischenfällen, jedoch konnte

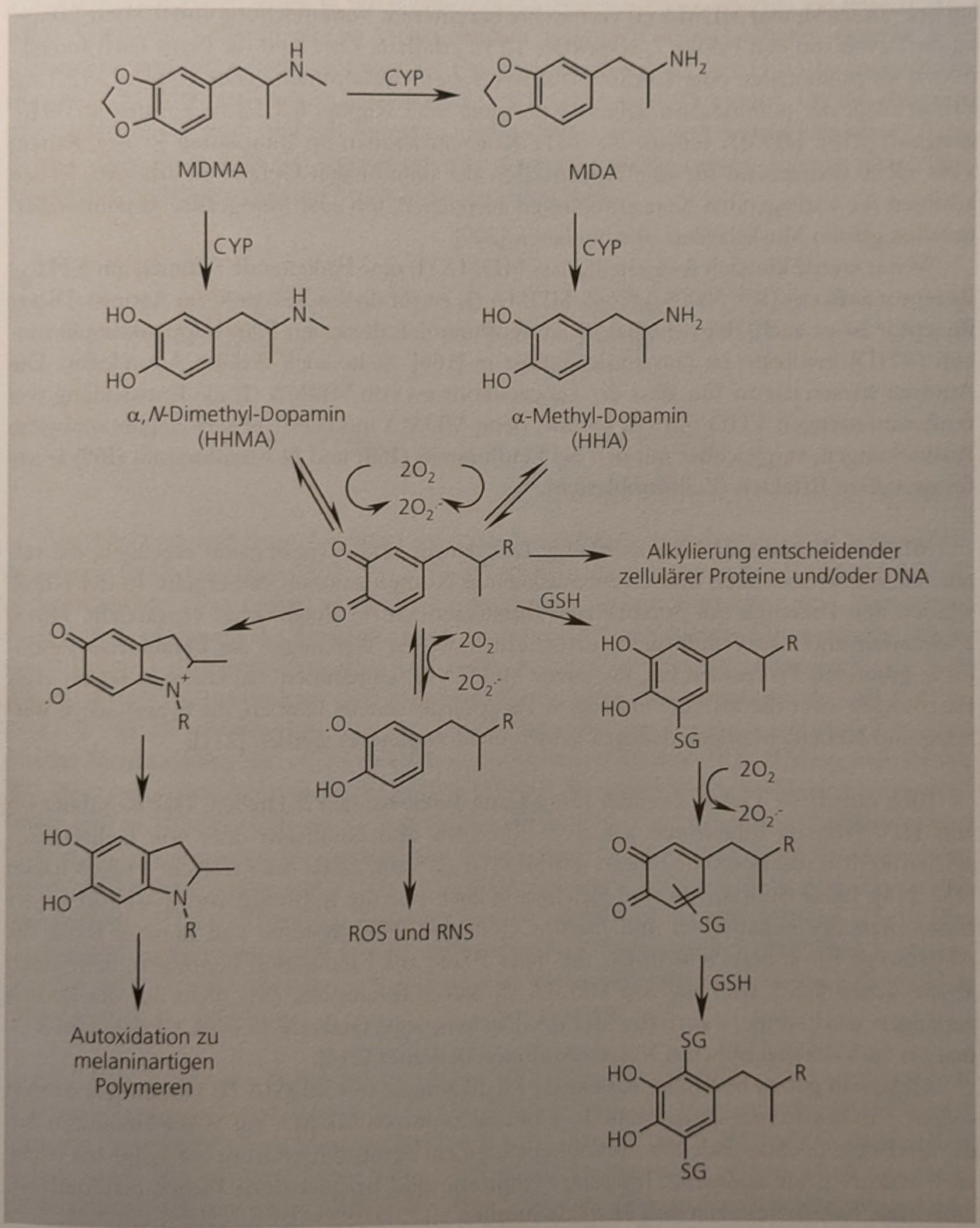


Abb. 7. Vorgeschlagene Pfade des MDMA-Metabolismus, bis hin zu neurotoxischen Metaboliten [183]. CYP: Cytochrome P450; GSH: Glutathion; ROS: Reactive oxygen species; RNS: Reactive nitrogen species.

nirgends ein „*Poor metabolizer*"-Profil entdeckt werden (Anm.: die untersuchten Fälle waren relativ klein; n= 13, 7 und 3) [205, 207, 208]. Folglich scheinen für diese Komplikationen nicht nur genetische Faktoren, sondern auch das innere Milieu (*Environments*) verantwortlich zu sein.

Zu vermerken gilt noch, dass MDMA (**1**) auch im Blutplasma die Serotoninkonzentrationen nicht unwesentlich zu erhöhen vermag [209]. Der Basislevel von 5-HT in Ratten lag bei ~0.22nM, und MDMA (**1**) vermochte bei einer i.v. Verabreichung von 0.3 und 1.0mg/kg die Levels um den Faktor 7, respektive 12 zu erhöhen. Dies lässt die Frage nach Interaktionen im pulmonalen oder kardiovaskulären System aufkommen (siehe Kapitel 3.12.3 zur Problematik der pulmonalarteriellen Hypertonie oder Kapitel 6.2.2.2 zu koronaren Verengungen!) [210]. MDMA scheint die 5-HT-Konzentrationen im Blutplasma (*in vivo*, Ratten) zwar nicht ausreichend für eine Konstriktion der pulmonalen Gefäße zu erhöhen, jedoch könnten die vorliegenden Konzentrationen ausreichen, um eine Mitogenese in pulmonalarteriellen glatten Muskelzellen zu stimulieren [209].

Weiter wurde kürzlich festgestellt, dass MDMA (**1**) eine bedeutende Affinität am 5-HT_{2B}-Rezeptor aufweist (K_i= 500nM) [166]. MDMA (**1**) ist für diesen Rezeptor ein Agonist. Dieser Rezeptor ist es auch, der offenbar in die fenfluramininduzierten Herzklappenkomplikationen (VHD) involviert ist (zusammengefasst in [166]. Siehe auch Exkurs Anorektika). Die Autoren wiesen darauf hin, dass der Langzeitkonsum von MDMA (**1**) die Entwicklung von fenfluraminartigen VHD fördern könnte, denn MDMA induzierte *in vitro* längere mitogene Auswirkungen, vergleichbar mit den bei Fenfluramin (**168**) und Norfenfluramin (**169**) *in vivo* festgestellten Effekten (Zellfibroblasten).

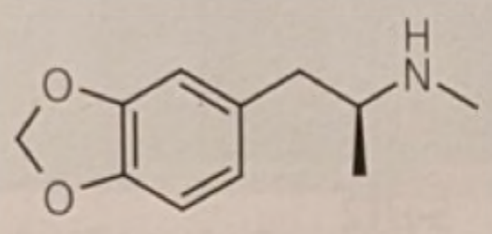
MDMA (**1**) kann als Nebenwirkung Tachykardie und Hypertension erzeugen, die selten mit kardiovaskulären und cerebrovaskulären Komplikationen einhergeht. In der Klinik werden den Patienten mit Stimulanzien-Intoxikationen oft Betablocker verabreicht. *Hysek*, *Vollenweider* und *Liechti* untersuchten ausführlich, welche Wirkungen der Betablocker Pindolol in gesunden Probanden hat, die zuvor MDMA (**1**) einnahmen. Sie konnten zeigen, dass Betablocker zwar die MDMA-induzierte Tachykardie senken können, die hypertensive Wirkung und Nebenwirkungen dadurch jedoch nicht verhindert werden [211].

Eine ernsthafte Gefahr können Drug-Drug-Interaktionen darstellen. Das Kombinieren von HIV-Protease-Inhibitoren wie z. B. Ritonavir und Nelfinavir oder von nichtnukleosidalen Retrotranskriptasehemmern mit MDMA (**1**) kann fatale oder tödliche Folgen haben [212-214]. Diese Substanzen sind gleichzeitig auch potente Substrate und Inhibitoren oder Induktoren der hepatischen und Darm-Cytochrom-P450-Systeme und können somit die Abbauwege für andere Wirkstoffe, die diese Pfade zur Elimination benötigen, dramatisch abschwächen [212]. Im Falle von MDMA (**1**) wurde festgestellt, dass nicht nur der Rausch verlängert wird, sondern auch der MDMA-Plasmaspiegel fatal erhöht wird. Es wird von 2–3-mal bis zu 5–10-mal höheren Konzentrationen berichtet [214].

Allgemein gilt zu beachten, dass keine Medikamente mit MDMA (**1**) kombiniert werden sollten. Ein besonderes Risiko stellt die Komibination von MDMA mit MAO-Hemmern dar, da der daraus resultierende Serotoninüberschuss ein Serotoninsyndrom zur Folge hat (siehe auch Exkurs Aminoxidasen). Typische Symptome sind beispielsweise Fieber, Schüttelfrost, Durchfall, Kopfschmerzen und Muskelkrämpfe.

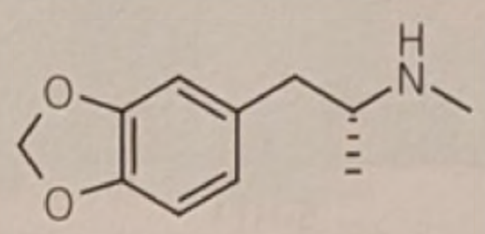
7.5.6.4. Die Enantioselektivität von MDMA

Die beiden Stereoisomere von MDMA (**1**) zeigen auf neuronaler Ebene (z.B. Freisetzung und Wiederaufnahmehemmung von Monoaminen, Affinitäten an Transportern und Rezeptoren, Erschöpfung von Monoaminspeichern), in der Wirkung auf Mensch und Tier, in ihren Metabolismen sowie in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften ein unterschiedliches Verhalten. Obwohl dies in vielen Studien aufgezeigt wurde, tätigten manche Forschungsgruppen ihre Untersuchungen zur Pharmakologie nur mit dem (+)-*S*-Isomer, da dies allgemein das wirkungsstärkere Enantiomer von MDMA ist (=Eutomer). Da die Strassenproben racemisch sind, und das Racemat Eigenschaften offenbart, welche das reine (+)-*S*-Isomer nicht zeigt, sind die Interpretationen und Schlussfolgerungen solcher pharmakologischen Untersuchungen mit Vorsicht zu genießen [215].



1a

(+)-*S*-MDMA



1b

(-)-*R*-MDMA

Anschließend sind einige Grafiken aufgeführt, welche die teils dramatischen Unterschiede gut ersichtlich darstellen (Abb. 8–15). Es sei erwähnt, dass die gezeigten Werte nur Auszüge darstellen und diese zudem abhängig von der Spezies und der Hirnregion sind. Weiter sind die Resultate stark von der Konzentration der Testsubstanz abhängig. Die gezeigten Werte sollen lediglich demonstrieren, dass Unterschiede zwischen den Stereoisomeren bestehen (für detaillierte Auswertungen und Interpretationen siehe die entsprechende Originalliteratur). Weiter ist zu bedenken, dass bei *In-vivo*-Experimenten Faktoren wie der stereospezifische Metabolismus die erhaltenen Daten verschieben können (z.B. Bildung von MDA (**97**), das wiederum stereospezifische und zu MDMA (**1**) unterschiedliche Messwerte liefert). Weiter gibt es Untersuchungen, in denen mit beiden separat verabreichten Stereoisomeren Wirkungen erzielt werden, die das Racemat nicht erzeugt (z.B. erzeugen beide Stereoisomere einzeln an Mäusen verabreicht deutliche Kopfbewegungen, während nach Applikation des racemischen MDMA (**1**) solche Wirkungen nicht beobachtet werden können [216]). Die Unterschiede gehen manchmal in sehr unterschiedliche Richtungen: In manchen Untersuchungen zeigt sich das Racemat am wirkungsstärksten und manchmal ist eines der beiden Stereoisomere am aktivsten.

Die Abb. 8 zeigt die enantiospezifischen Affinitäten von MDMA (**1**) an ausgewählten Serotonin-Rezeptoren von Ratten [217]. Die Erschöpfung der Monoaminkonzentrationen sowie die Neurotoxizität im Striatum und Cortex der Maus wurde 1994 von *O'Callaghan* und *Miller* gezeigt; Ein erhöhter Level von GFAP (*Glial fibrillary acidic protein*) wurde als Indiz für Neurotoxizität verwendet [218] (Abb. 9 und 10). Die Wiederaufnahmehemmung sowie Freisetzung von Monoaminen ist ebenfalls abhängig von der Stereochemie von MDMA (Abb. 11 und 12).

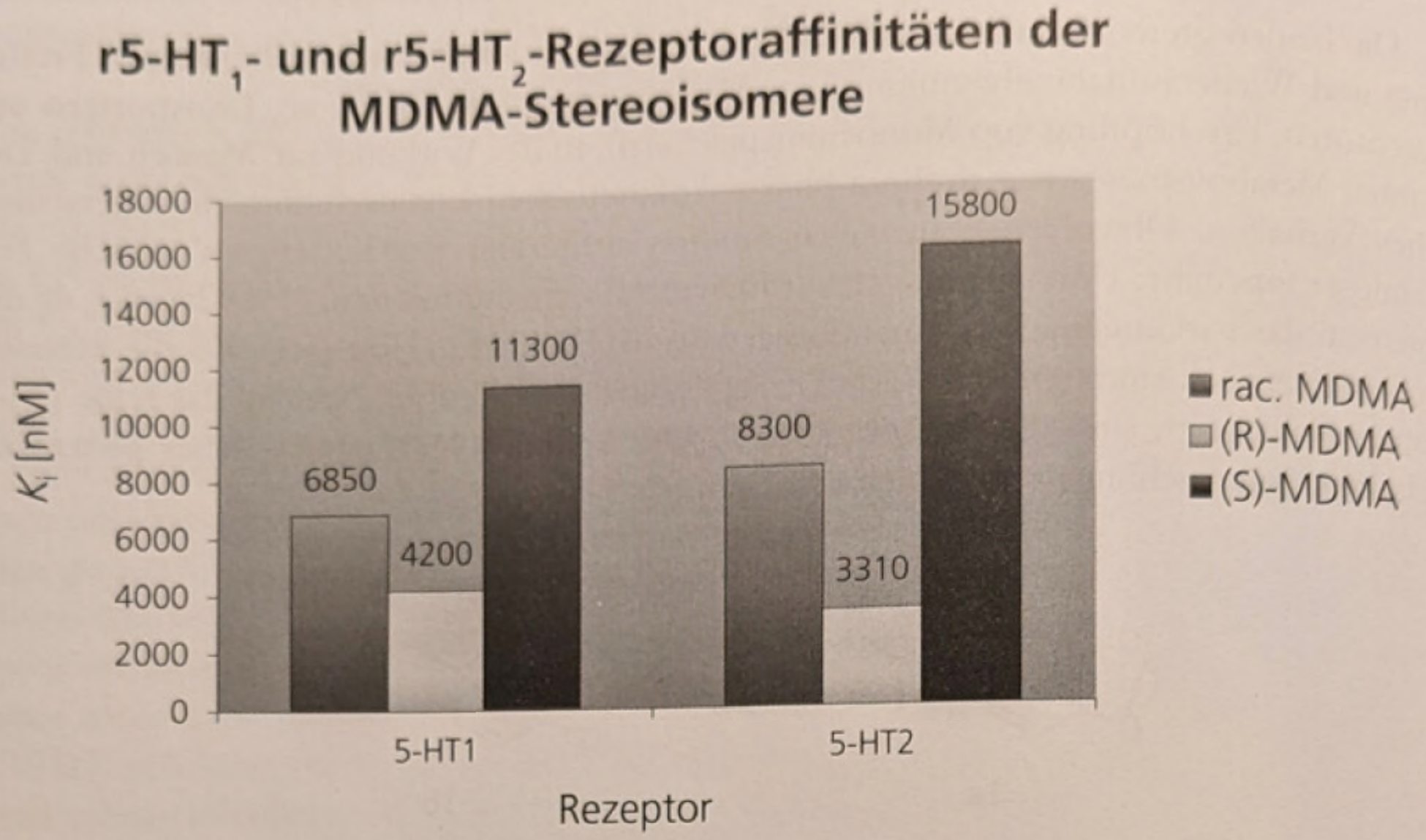


Abb. 8. Affinitäten der MDMA-Isomere zu r5-HT-Rezeptoren

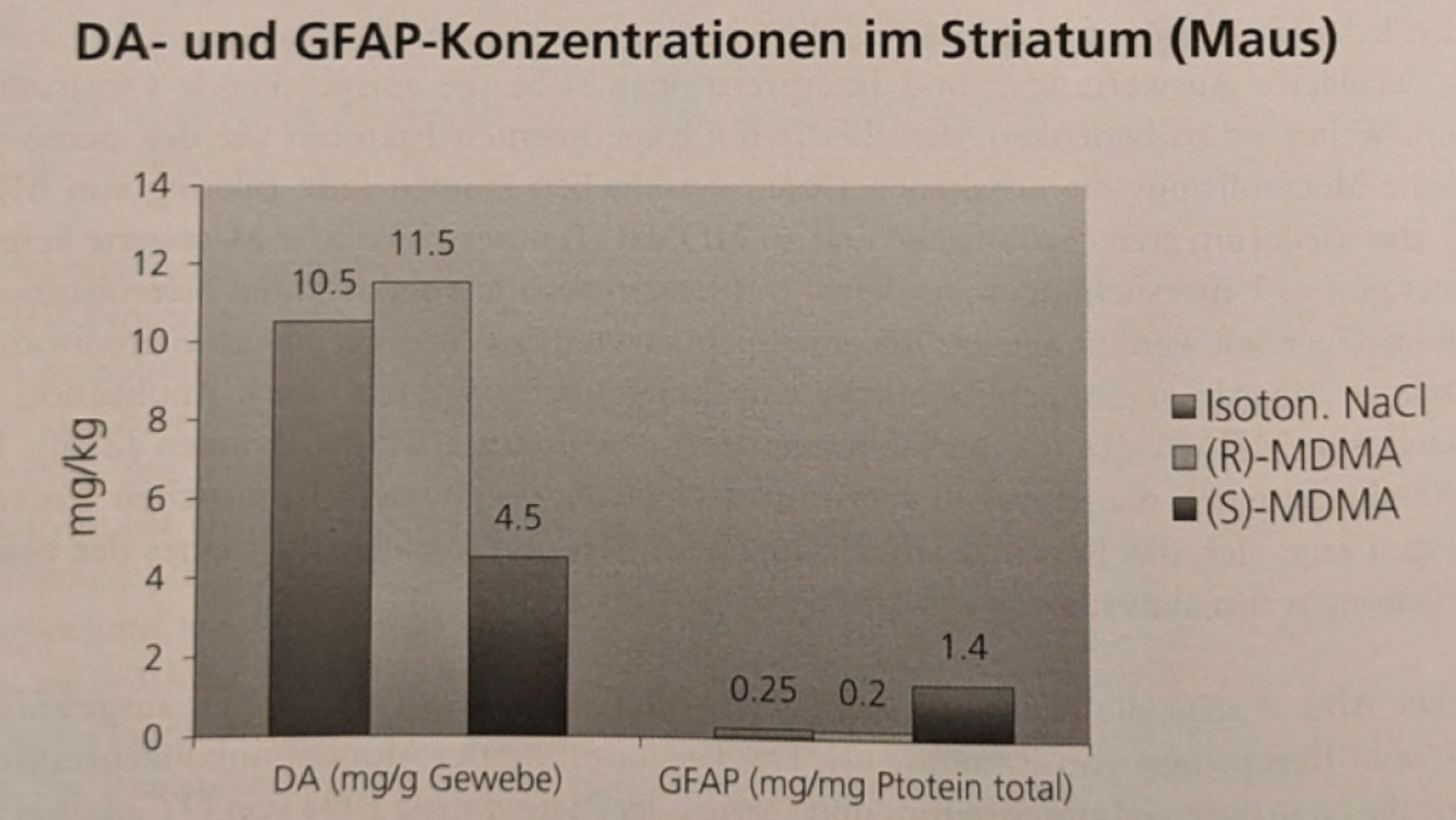


Abb. 9. Post-mortem-Konzentrationen im Striatum einer Maus (72h nach der letzten, mehrfach wiederholten Verabreichung). GFAP = Glial fibrillary acidic protein, ein Index für neuronale Schädigung [218].

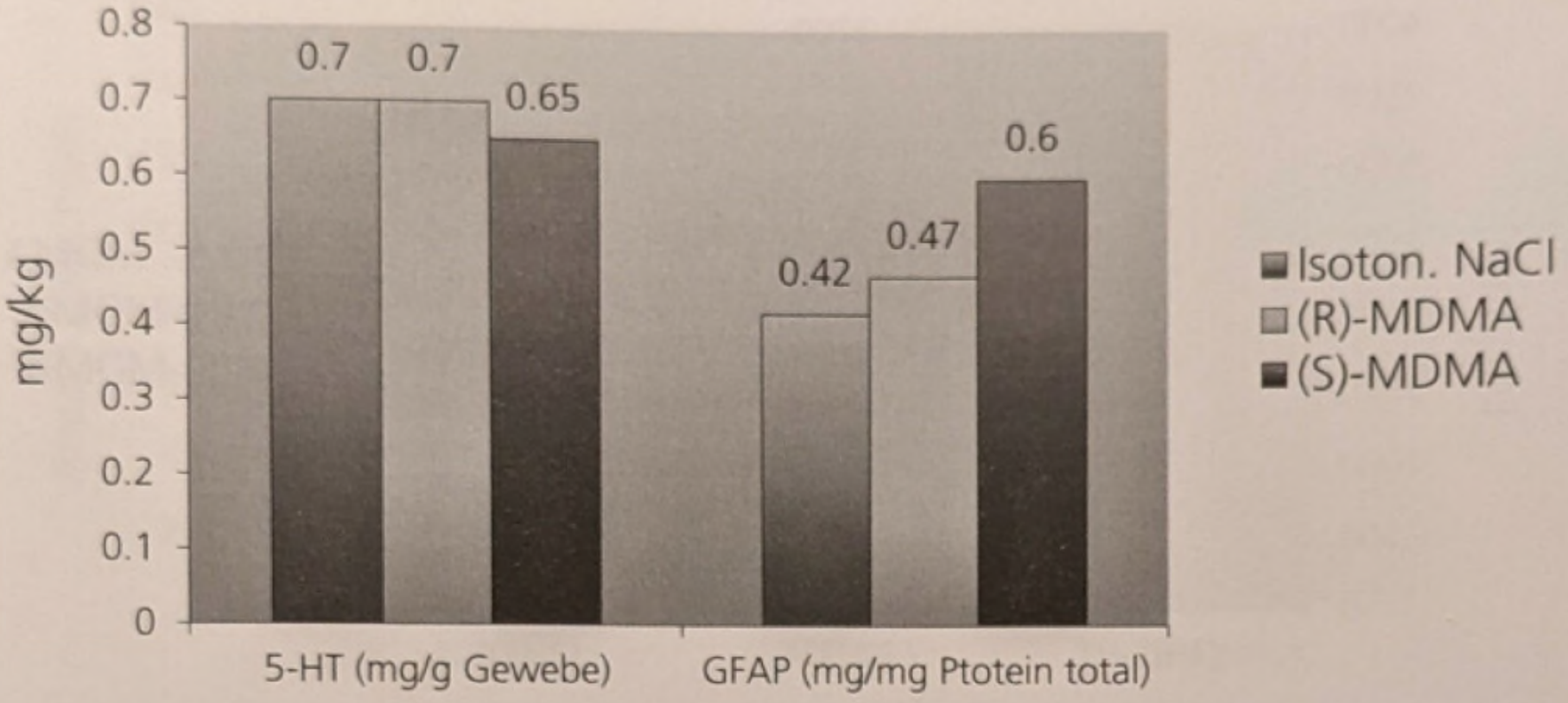


Abb. 10. Post-mortem-Konzentrationen im Cortex einer Maus (72h nach der letzten, mehrfach wiederholten Verabreichung). GFAP = Glial fibrillary acidic protein, ein Index für neuronale Schädigung [218].

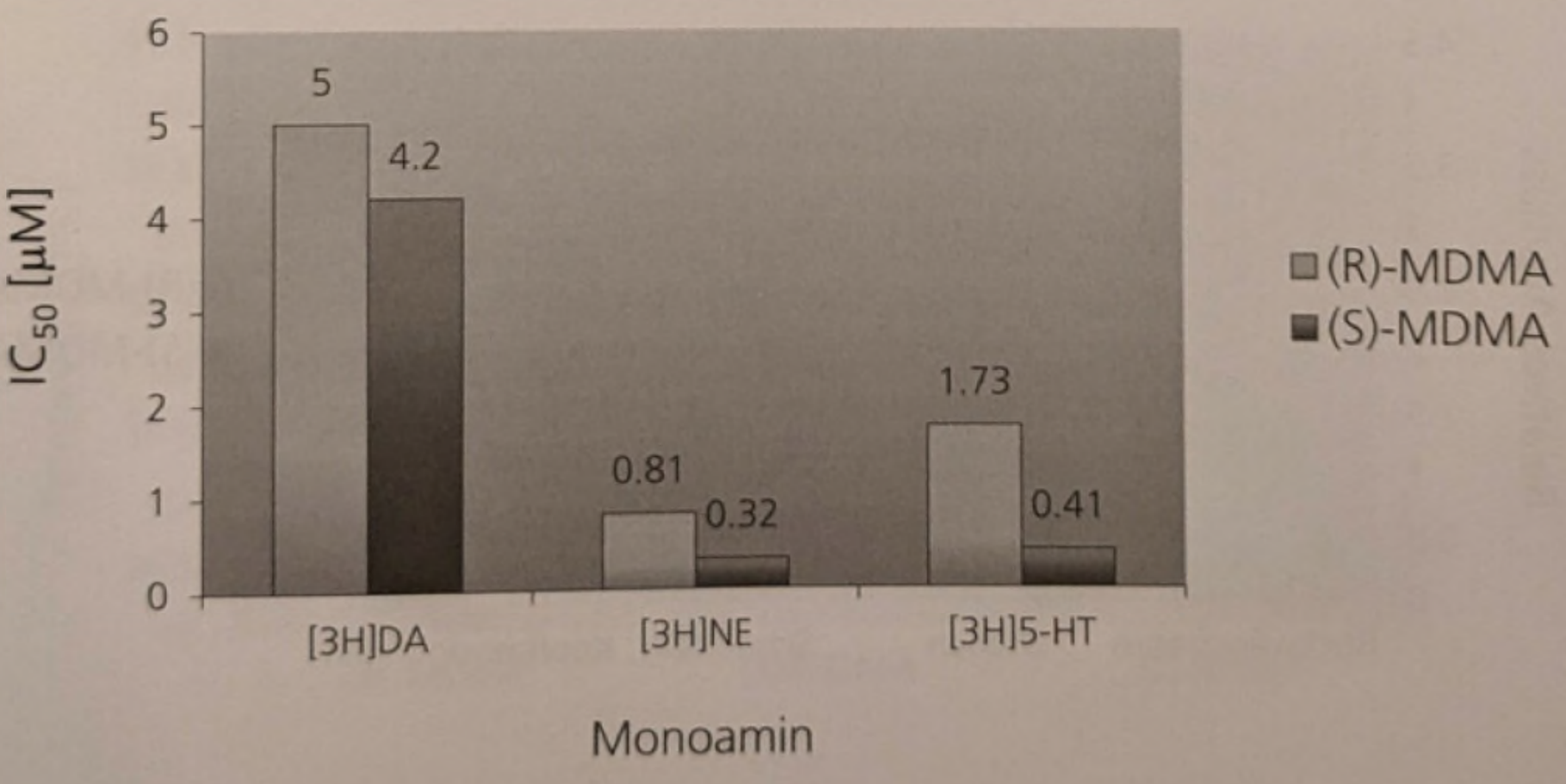


Abb. 11. Hemmung der Monoaminaufnahme in Synaptosomen der Ratte [219].

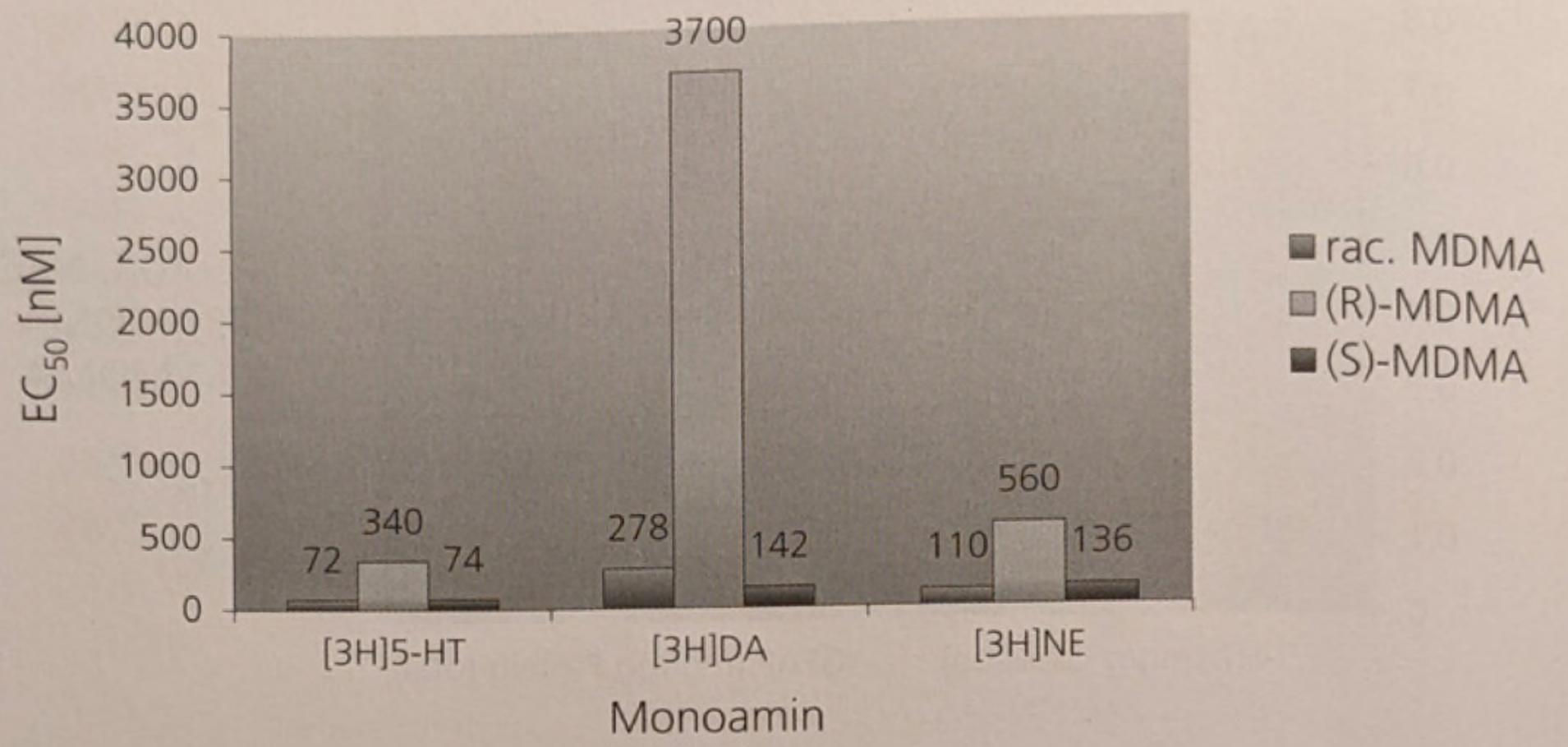


Abb. 12. Potenz (EC_{50}) für die *In-vitro*-Neurotransmitterfreisetzung (von Rattenhirn-Synaptosomen, vorbeladen mit [^{3}H]-Monoaminen) [166].

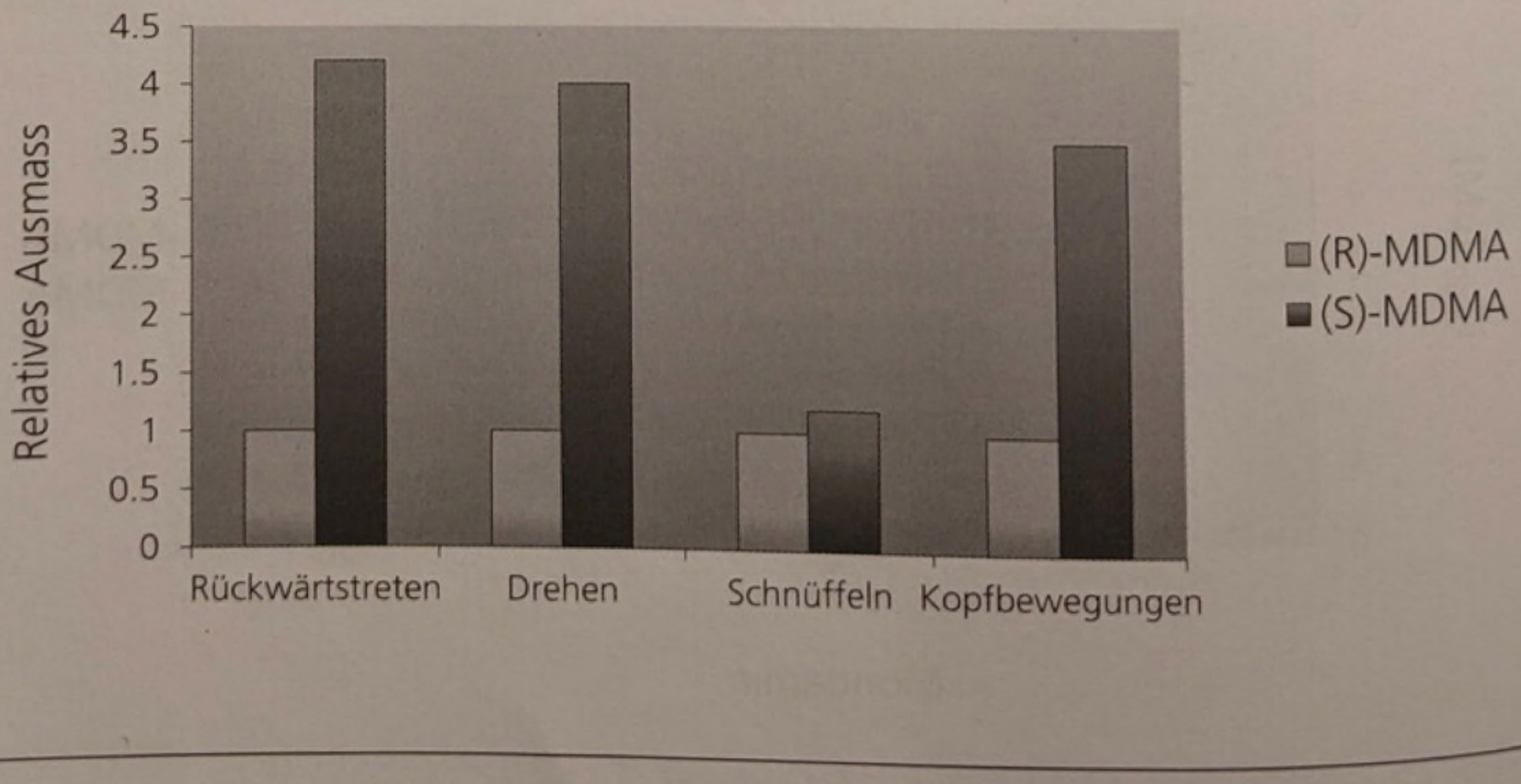


Abb. 13. Relatives Ausmaß des Verhaltens von Ratten innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Applikation der Testsubstanz (s.c.) [220].

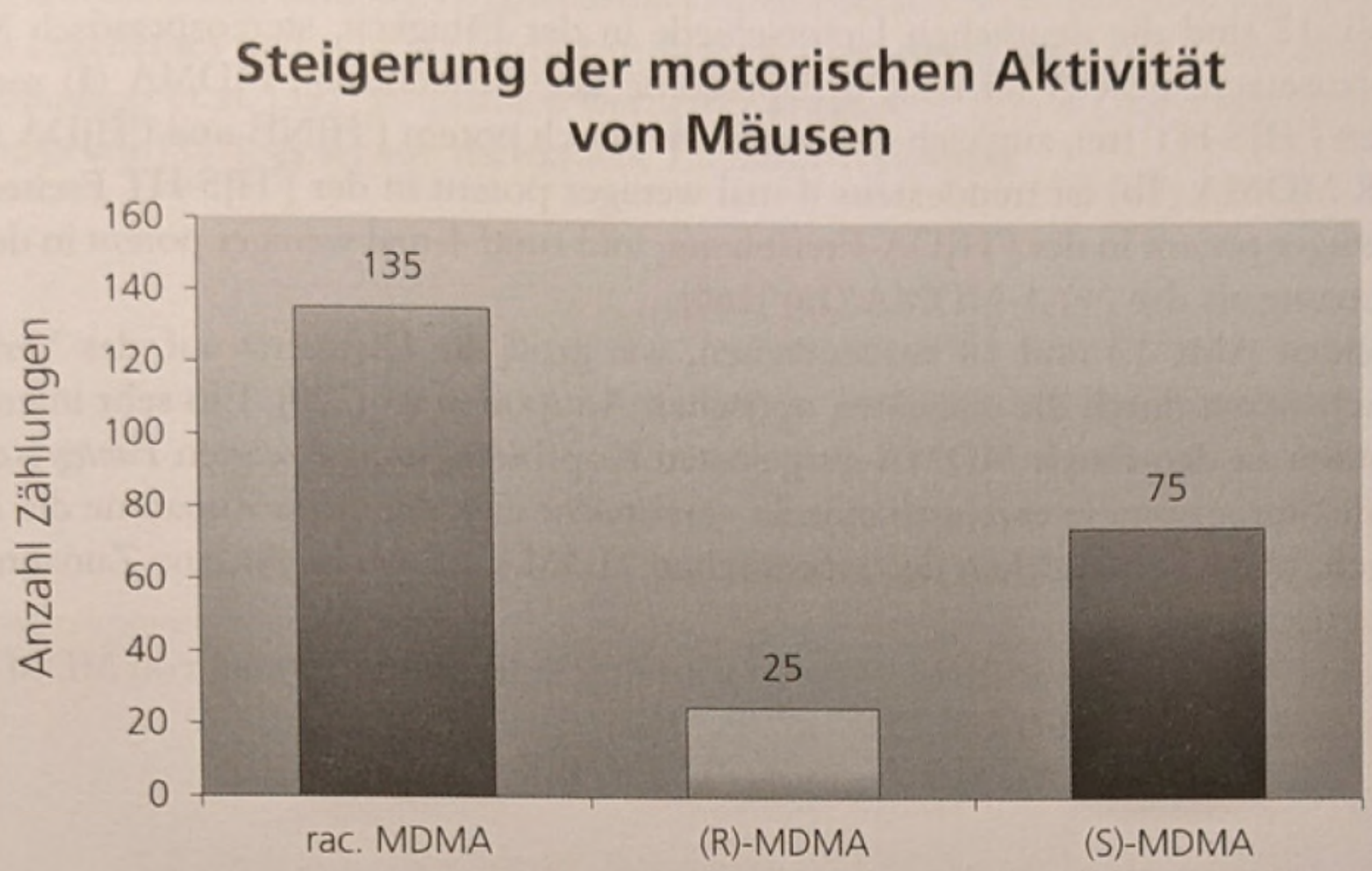


Abb. 14. Motorische Aktivität nach der i.p. Applikation an Mäusen (jeweils 32mg/kg) [216]. Die Werte sind ein Durchschnitt über die Zeit von 30–60 Minuten nach der Verabreichung.

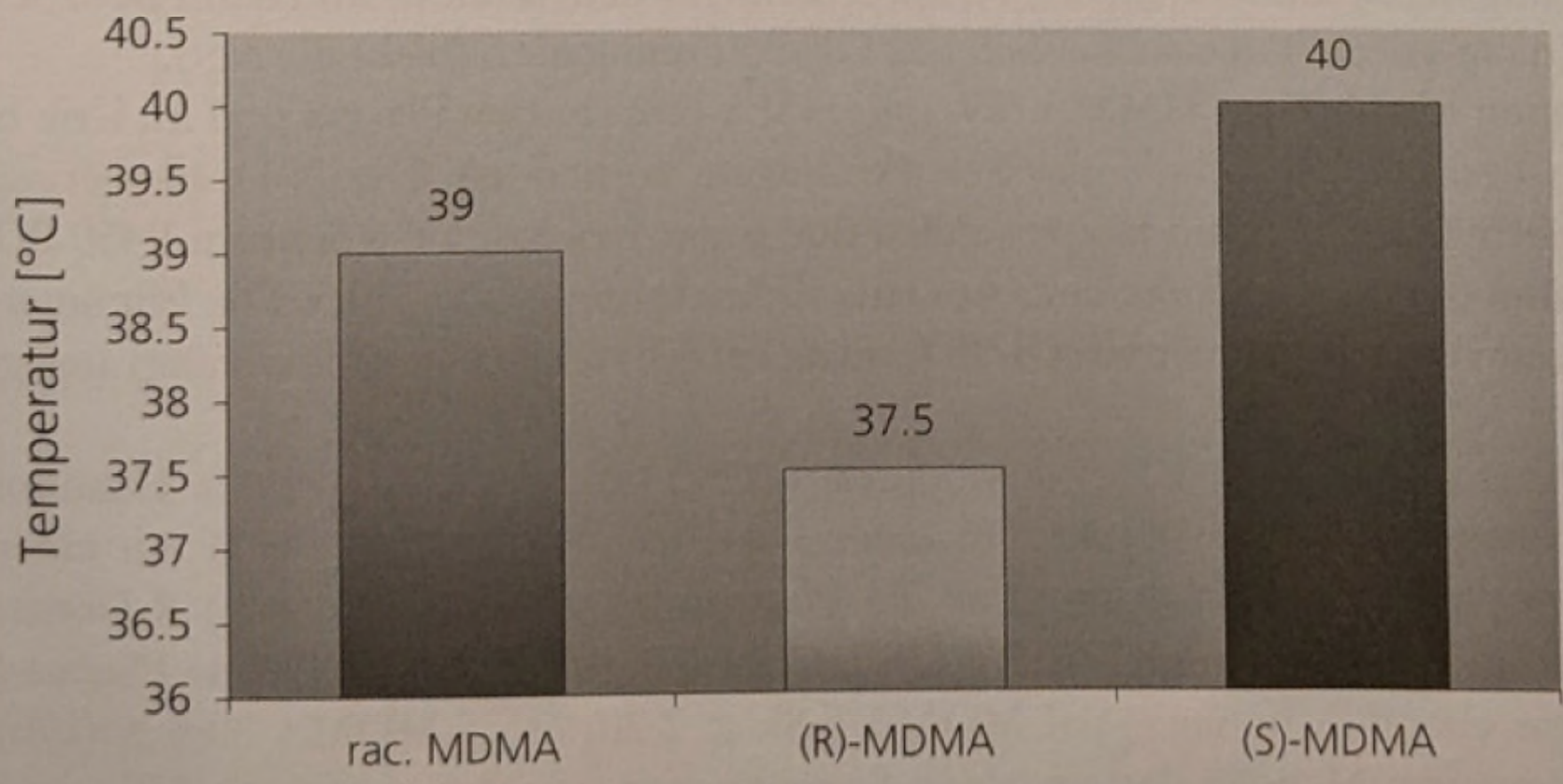


Abb. 15. Körpertemperatur nach der i.p. Applikation an Mäusen (jeweils 32mg/kg) [216]. Die Werte sind ein Durchschnitt über die Zeit von 30–60 Minuten nach der Verabreichung.

Die Gruppe von *Verrico* gibt für rac. MDMA (**1**) folgende IC_{50}-Werte an (alle Humantransporter): hDAT 1290nM, hNET 267nM und hSERT 874nM [162].

In Abb. 12 sind die deutlichen Unterschiede in der Fähigkeit, stereospezifisch Monoamine freizusetzen, gezeigt (*in vitro*; Synaptosome des Rattenhirns). MDMA (**1**) setzt am potentesten [^{3}H]5-HT frei, zugleich werden immer noch potent [^{3}H]NE und [^{3}H]DA freigesetzt. (-)-*R*-MDMA (**1b**) ist mindestens 4-mal weniger potent in der [^{3}H]5-HT Freisetzung, 26-mal weniger potent in der [^{3}H]DA-Freisetzung und rund 4-mal weniger potent in der [^{3}H]NE Freisetzung als das (+)-*S*-MDMA (**1a**) [166].

Die beiden Abb. 13 und 14 verdeutlichen, wie groß die Differenz auf das Verhalten von Versuchstieren durch die einzelnen optischen Antipoden ist [220]. Ein sehr interessantes Phänomen zu den durch MDMA ausgelösten Kopfbewegungen zeigten *Fantegrossi* et al. [216]: Beide Stereoisomere erzeugen einzeln verabreicht eine deutliche Zunahme der Kopfbewegungen, beim Verabreichen des racemischen MDMA jedoch bleibt eine Zunahme der Kopfbewegungen aus.

Auch die Körpertemperatur von Mäusen wird durch die Stereoisomere von MDMA verschieden ausgeprägt erhöht (Abb. 15).

7.5.6.5. Der Metabolismus von MDMA

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass MDMA (**1**) enantioselektiv ausgeschieden und metabolisiert wird. Dies bedeutet, dass Metaboliten des einen Stereoisomers schneller gebildet werden können als andere.

In Abb. 16 sind die vorgeschlagenen metabolischen Pfade für MDMA (**1**) aufgeführt (stereounspezifisch, aus Studien mit Ratten) [221].

MDMA (**1**) zeigt zwei Hauptwege des Metabolismus (zusammengefasst in [164]): 1.) *O*-Demethylenierung gefolgt von einer Catechol-*O*-methyltransferase-(COMT)-katalysierten Methylierung und/oder Glucuronid-/Sulfatkonjugation und 2.) *N*-Dealkylierung, Deaminierung und Oxidation zu den entsprechenden Phenylaceton- und dann Benzoesäurederivaten (nicht gezeigt), die schließlich mit Glycin konjugieren (nicht gezeigt).

Die beiden Metaboliten HMMA (**29**) und HMA (**28**) sind im Plasma und im Urin hauptsächlich als deren Glucuronid- oder Sulfatkonjugate vorhanden. Die *N*-Dealkylierung und die *O*-Demethylenierung sind hauptsächlich durch das Isoenzym Cytochrom P450 2D6 gesteuert. Dabei erfolgt die erstere circa um eine Zehnerpotenz langsamer. Die Eliminierungs-Halbwertszeit von MDMA wird mit 8-9h (eruiert bei 50-125mg Einzeldosierung) angegeben.

Die *O*-Demethylenierung (reguliert durch CYP2D6) zeigt eine gewisse Enantioselektivität zugunsten des (+)-*S*-Isomers. In einem Versuch (40mg MDMA; **1**) mit einem gesunden Freiwilligen wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen des (-)-*R*-Isomers die des (+)-*S*-Isomers überschreiten (*R*:*S* ~2.4) (zusammengefasst in [164]). Die Plasma-Halbwertszeit war ebenfalls höher ((-)-*R*-MDMA 5.8h ± 2.2h; (+)-*S*-MDMA 3.6h ± 0.9h). Die zurückgewonnenen Mengen der einzelnen Stereoisomere aus dem humanen Urin nach 24h zeigten ein konsistentes Bild. Die wiederholte Verabreichung von MDMA (2x100mg, zweite Verabreichung nach 24h) führte zu höheren Plasmawerten von MDMA (**1**), was die Hinweise auf die nichtlineare Pharmakokinetik von MDMA (**1**) erhärtete. Vermutet wird eine länger anhaltende Inhibition des CYP2D6.

Für weiterführende und detailliertere Informationen, v.a. betreffend der enantioselektiven Metabolisierung, sind die Originalartikel zu empfehlen (z. B. [69, 164, 221-232].

Als exzellentes und sehr ausführliches Review kann der Artikel von *Green* et al. [221] sowie *Schwaninger* et al. [337] empfohlen werden. Zunehmend liegen Daten aus Humanplasma oder -urin vor [337], es sei auf die aktuelle Literatur verwiesen.

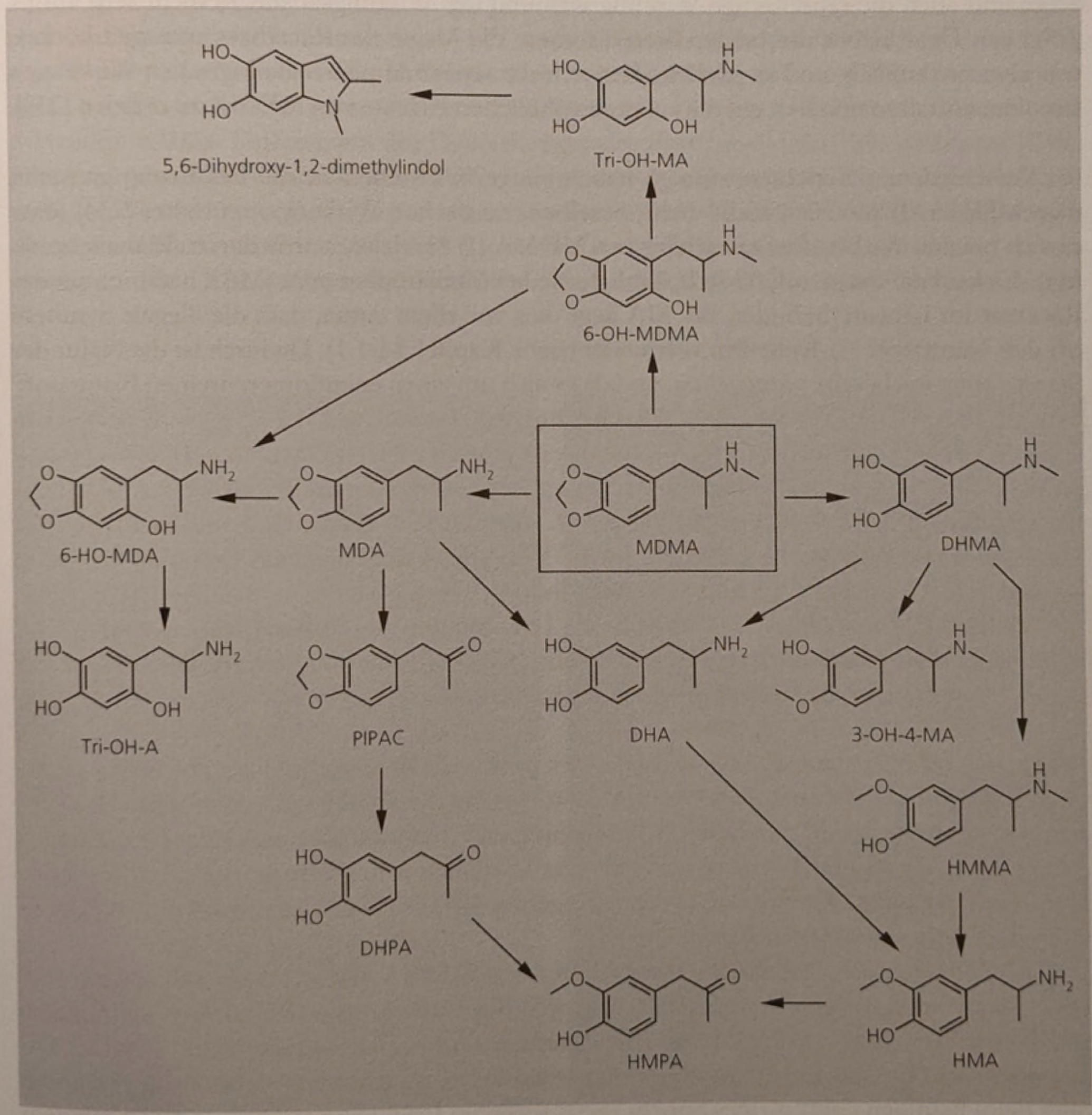


Abb. 16. Vorgeschlagene Pfade des Metabolismus von MDMA (zusammengefasst in [221]).

7.5.6.6. Und die (psycho)pharmakologische Wirkung sowie Enantioselektivität im Menschen?

Im Standardwerk PiHKAL dokumentiert *Alexander Shulgin* (Abb. 17) die Wirkungen der einzelnen Stereoisomere von MDMA (**1**) [38]. Wie auch beim Amphetamin und Methamphetamin zeigt das *S*-Isomer die stärkere Wirkung. Innerhalb der Phenethylamine des Psychedelika-Typs sind vor allem die *R*-Isomere für die Wirkungen verantwortlich (siehe auch Kapitel 8.5.4).

Während für das MDMA-Racemat Dosierungen zwischen 80 und 150mg angegeben werden, konnte selbst mit 200mg des (-)-*R*-Isomers **1b** nur eine schwache Wirkung erzielt werden, hingegen erwiesen sich 60mg des (+)-*S*-Isomers **1a** bereits als deutlich aktiv. Trotzdem wurde betont, dass das (+)-*S*-Isomer **1a** nicht das „Feuer" des racemischen MDMA (**1**) zeige und auch die rauschartige Wirkung während des Wirkungsanstieges nicht sehr ausgeprägt sei. Dass keines der beiden Stereoisomere die Magie des Racemats erzeugen konnte, war eher erstaunlich, und es scheint, dass sich die separaten pharmakologischen Wirkungen simultan entfalten müssen, um die außergewöhnlichen Effekte von MDMA zu erzielen [233].

Verschiedenen Berichten zufolge haben einige Konsumenten die Erfahrung gemacht, dass MDMA (**1**) plötzlich nicht mehr dieselben, magischen Wirkungen entfaltet [234] (dass es sich bei den Wirkstoffen tatsächlich um MDMA (**1**) handelte, wurde durch Analytik bestätigt). Es kam die Frage auf, ob sich, ähnlich wie bei Methamphetamin (MA), nicht immer das Racemat im Umlauf befindet. Bei MA liegt dies vor allem daran, dass die illegale Synthese oft den Naturstoff (-)-Ephedrin verwendet (siehe Kapitel 3.1.1.1). Dadurch ist die Natur des Stereozentrums bereits vorgegeben, und da es sich um einen enantiomerenreinen Naturstoff handelt, liegt das MA oft als (+)-*S*-MA vor. Die Synthese von MDMA (**1**) geht allerdings von achiralen Reagenzien aus, und so müsste das racemisch erhaltene MDMA (**1**) aufwendig in seine optischen Antipoden aufgetrennt werden, ein Aufwand, den ein illegales, profitorientiertes Labor höchstwahrscheinlich nicht auf sich nehmen würde. Zudem offenbarten die Versuche von *Shulgin* die weniger „feurigen" Wirkungen der einzelnen Enantiomere [233], so dass sich ein solcher Aufwand keinesfalls lohnen würde.

Auch *Ann Shulgin* (Abb. 17) statuierte am LSD-Symposium in Basel, dass sie durch häufigen Gebrauch einen Wirkungsverlust erfuhr [235], und die *Shulgins* erwähnen, dass der Gebrauch von mehr als viermal pro Jahr ein Fehler sei.

Es gibt offenbar zudem eine stark von der persönlichen Suszeptibilität abhängige Komponente, denn es gibt auch Erstkonsumenten, welche die entaktogene Wirkung nicht sehr ausgeprägt erfahren und durch die „Versprechungen" (Konditionierung!) oder Erwartungen dazu neigen, die Dosis enorm zu steigern, was letztlich nur in einem starken Rausch endet. Das unterschiedliche Empfinden der entaktogenen Wirkung liegt vermutlich in der Persönlichkeitsstruktur eines jeden Einzelnen.

Die Tatsache, dass die Wirkungsentfaltung von MDMA (**1**) vor allem auf emotionaler Ebene stattfindet, lässt auch vermuten, dass sich der Dauerkonsument an den emotionalen Inhalt gewöhnt. Die Faszination, die Begeisterung und das „Verzaubertsein" nehmen unweigerlich ab. Ähnlich wie bei zuvor unbekannten Reisezielen, die schon oft besucht wurden oder beim häufigen Fahren eines Sportwagens verlieren Erlebnisse mit sich stetig ähnelndem Charakter das Potenzial, die erlebende Person tiefgründig zu beeindrucken.

Eine weitere Möglichkeit, um Aussagen wie „Nicht jedes MDMA ist gleich" zu hinterfragen, liegt in der Frage, ob es signifikante Unterschiede in der Isotopenverteilung in den Ausgangsmaterialien zur Herstellung von MDMA gibt. Die Hauptrouten verwenden primär Safrol (**160**), Isosafrol (**165**) oder Piperonal (**170**). Da diese Verbindungen Naturstoffe sind oder aus solchen hergestellt werden, sind unterschiedliche Isotopenverteilungen denkbar. Würden an für den Metabolismus kritischen Stellen im MDMA-Molekül signifikant mehr Deuteriumatome anstelle von Wasserstoffatomen vorhanden sein, so wären kinetische Isotopeneffekte durchaus denkbar. Mit Hilfe von ^{2}H-NMR-Analytik untersuchten *Carter* et al. und *Armellin* et al. die relativen Deuteriumgehalte von MDA (**97**) [236, 237] und MDMA (**1**) [236], um die Geschichte der synthetischen Herkunft der Moleküle zu bestimmen. Dazu verglichen sie den Deuteriumgehalt in den Präkursoren mit demjenigen in den Endverbindungen. Dies ermöglichte einen isotopischen „Fingerprint" der Ausgangsstoffe. *Carter* et al. untersuchten zudem die relativen ^{13}C- sowie ^{15}N-Gehalte [236]. Natürlich hängt die relative Menge an Deuterium nicht nur von den Ausgangsstoffen ab, sondern auch von Reaktionssequenz und -bedingungen (z.B. Austausch von CH-aciden Protonen). In der natürlichen Umgebung wurde meist eine Variation der ^{2}H-Substitution von rund 2% gefunden [238]. Interessanterweise wurden in den vier untersuchten MDMA-Chargen (jeweils 10 Tabletten) in der α- und β-Position relative Differenzen der Deuteriumgehalte zwischen 9 und 15% gefunden [236]. Da es sich dabei jedoch um relative Differenzen handelt und das durchschnittliche Vorkommen von Deuterium z. B. in ozeanischem Wasser 0.0156% (^{2}H:^{1}H = 1:6400) beträgt, liegen die meisten Wasserstoffnuklide als ^{1}H-Atome vor und die absoluten Differenzen sind enorm gering, so dass Differenzen in der Wirkungen dadurch ausgeschlossen werden können.

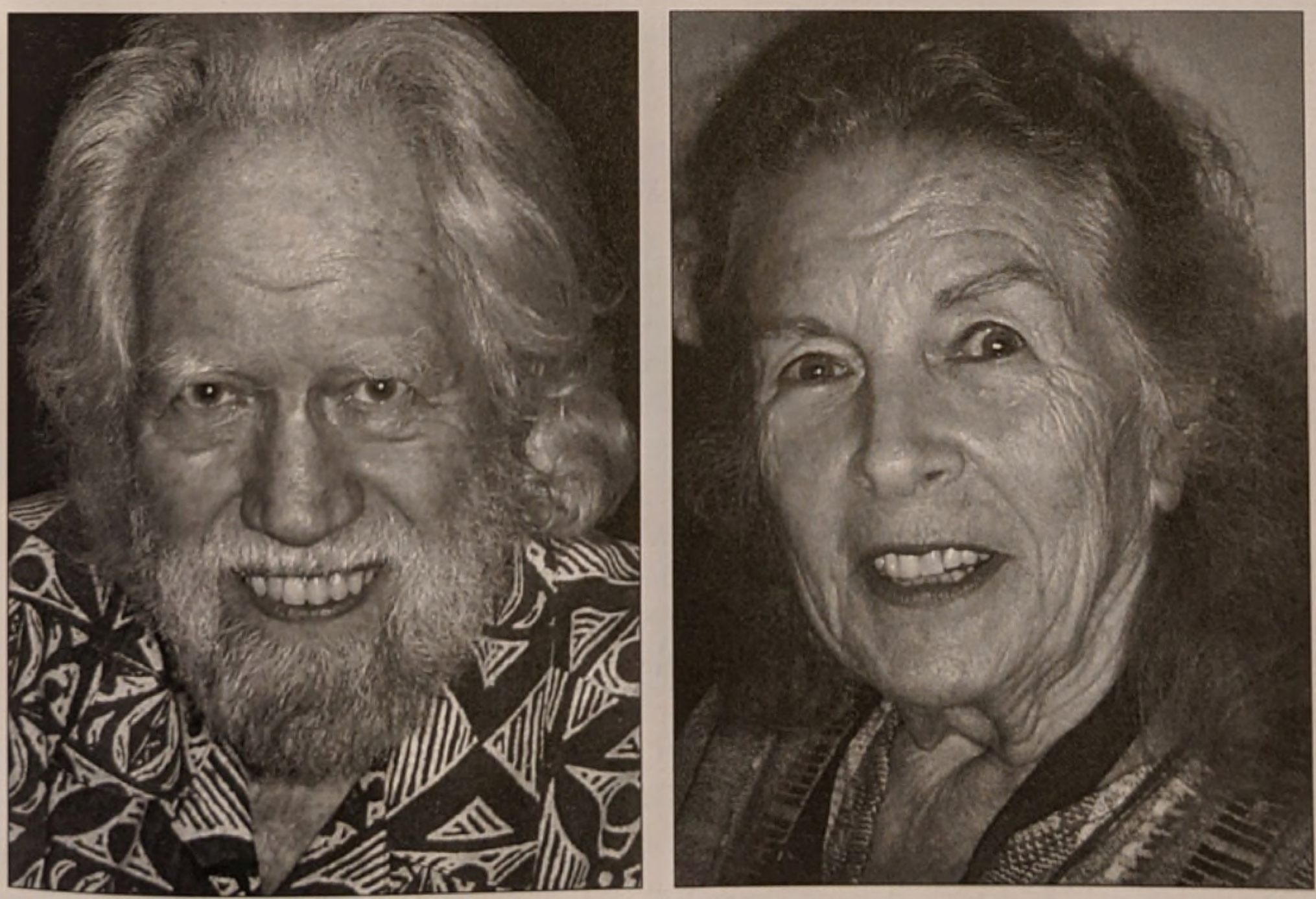


Abb. 17. Die beiden Forscher *Alexander (Sasha)* und *Ann Shulgin* am LSD-Symposium 2006 in Basel [324].

7.5.6.7. MDMA als Entaktogen – eine eigenständige Substanzklasse

Nicht nur die im Menschen verursachten einzigartigen Wirkungen von MDMA (**1**) weisen darauf hin, dass MDMA anders ist als klassische Psychedelika (DOM, DOB, LSD, DMT etc.) oder Stimulanzien (Amphetamin, Cocain etc.). Mit Hilfe der von *Richard A. Glennon* vorangetriebenen Drug-Discrimination-Studie (DD, siehe auch Exkurs Drug Discrimination) konnten diese Unterschiede in Tiermodellen sehr deutlich erkannt werden. Bereits 1982 zeigte er mit seiner Forschungsgruppe die Unfähigkeit von MDMA, in mit dem Psychedelikum DOM (**88**) trainierten Ratten zu substituieren [239]. Später zeigte er, dass der DOM-Stimulus auch für die einzelnen Stereoisomere von MDMA nicht generalisierte [240]. Der (+)-*S*-Amphetamin-Stimulus generalisierte für (+)-*S*-MDMA (**1a**), jedoch nicht für (-)-*R*-MDMA (**1b**). *Baker* et al. kamen in ihrer Studie – bei umgekehrtem Training – zu vergleichbaren Resultaten [241]. In (+)-*S*- oder (-)-*R*-MDMA-trainierten Ratten vermochten weder das Stimulans Amphetamin noch Cocain zu substituieren. Die Psychedelika DOM (**88**), LSD und Mescalin (siehe Kapitel 8.4.1) vermochten nicht komplett für (+)-*S*-MDMA (**1a**) zu substituieren. Vergleichbar waren die Effekte bei (-)-*R*-MDMA (**1b**; nur bei einer Dosierung von 0.06mg/kg vermochte LSD zu substituieren, bei höheren Dosierungen jedoch nahm die Substitution wieder ab).

Diese Befunde bestätigten erstmals mittels Tiermodell die im Menschen beobachteten Effekte: MDMA (**1**) zeigt keine psychedelische / halluzinogene Wirkung, und nebst der entaktogenen Wirkung wird eine stimulierende Wirkung wahrgenommen (die (pseudo-) halluzinogenen Effekte von MDMA (**1**) sind äußerst schwach ausgeprägt und treten, wenn überhaupt, nur bei sehr hohen Dosierungen auf). Es wurden weitere Substanzen in diesem Modell untersucht, und es zeigte sich, dass es Substanzen (MDEA (**119**), MBDB (**94**), MDOH (**113**), PMMA (**89**) etc.) gibt, die für MDMA (**1**) generalisieren, jedoch nicht für Amphetamin [242].

Die Resultate bei der 2-Lever-DD scheinen jedoch inkonsistent zu sein [243, 244]; in manchen Assays vermochte MDMA (**1**) für Amphetamin zu substituieren, in anderen nicht (zusammengefasst in [244]). Bei umgekehrter Versuchsanordnung ist ebenfalls eine Inkonsistenz zu beobachten (Amphetamin vermochte in manchen Untersuchungen für MDMA (**1**) zu substituieren, in anderen nicht).

In einer 3-Lever-DD, die als sensitiver gilt (Amphetamin/Mescalin und Amphetamin/LSD), unterstützten die Resultate die Annahme, dass (+)-*S*-MDMA (**1a**) für Amphetamin substituiert, nicht [244, 245]. Es scheint, dass MDMA (**1**) komplexe diskriminative Stimulus-Eigenschaften aufweist; die aktuelle Forschung geht in die Richtung zusätzlicher Verwendung von DA- und 5-HT-Antagonisten [244]. Weiter wurde kürzlich entdeckt, dass MDMA (**1**) und Cocain eine asymmetrische Generalisierung zeigen [243, 246].

Die Forschungsgruppe von *Tancer* induzierte im Jahr 2006 eine Diskriminationsstudie mit Menschen [247]. Dabei wurden 22 Teilnehmer trainiert, zwischen Amphetamin, mCPP (m-Chlorphenylpiperazin, Kapitel 3.12.4.2) und Placebo zu unterscheiden. Dann wurden zwei verschiedene Dosierungen MDMA (**1**) verabreicht. 10 Personen fielen beim Diskriminationstraining zwischen Amphetamin und mCPP weg, und 8 der übrigen 12 Personen besassen die Fähigkeit, zwischen den beiden Substanzen unterscheiden. Von diesen erfolgreichen 8 „Diskriminatoren“ sagten schließlich 4 Personen, MDMA (**1**) sei amphetaminähnlich und 4 Personen gaben zu Protokoll, MDMA (**1**) sei mCPP-ähnlich. Dies zeigt, dass diese Substanzen in einem gewissen Ausmaß ähnliche Effekte zeigen, oder aber, dass das menschliche In-

dividuum sich schlecht zur Diskrimination eignet – möglicherweise deshalb, weil der Mensch „zu viel denkt" [248].

Es zeigt sich also, dass die Drug-Discrimination-Methode einigen Schwierigkeiten unterliegt; trotzdem lassen sich eindeutige Differenzen zwischen den subjektiven Wirkungen von Psychedelika, Stimulanzien und Entaktogenen feststellen. Die Abb. 18 ist ein *Venn*-Diagramm, das die Wirktypen und deren überschneidende Charaktere enthält [249] (Grafik nach *Glennon*, wurde hier leicht abgeändert).

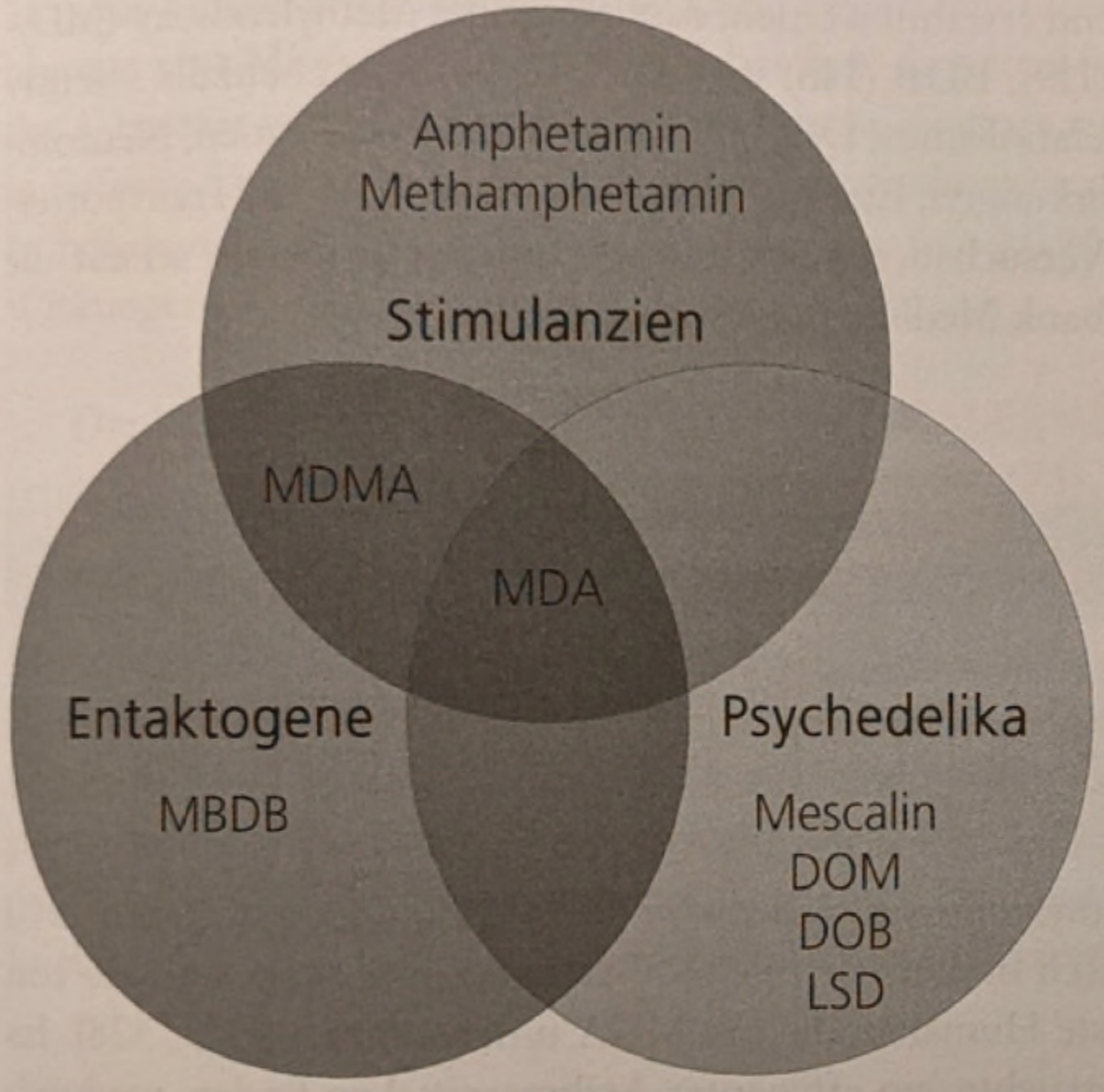


Abb. 18. Die drei Klassen Stimulanzien, Entaktogene und Psychedelika, die allesamt durch Phenethylamine vertreten werden. Es gibt auch Überschneidungen, was sich nicht nur in Tierexperimenten wie den Drug-Discrimination-Studien zeigen lässt. Der Mensch selber erfährt die unterschiedlichen Wirktypen teils sehr ausgeprägt. *Venn*-Diagramm nach *Glennon* [249], leicht abgeändert.

7.5.6.8. Das therapeutische Potenzial von MDMA

Wie schon kurz erwähnt, könnte MDMA (**1**) ein geeignetes Tool für die Psychotherapie sein (weiterführende Literatur siehe z.B. das ausführliche Update der MAPS-Seite [250]). Ein Potenzial von MDMA (**1**), das ausgeschöpft werden könnte, ist die Behandlung von Personen, die unter posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD; engl. *posttraumatic stress disorder*) leiden. Eine Studie zur Behandlung von PTSD-Patienten mit MDMA-gestützter Psychotherapie wird von der *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) mit behördlicher Bewilligung (DEA) unterstützt [250]. Die Resultate der Pilot-Studie erwiesen sich als vielversprechend [251], so dass zusätzliche Phase-II-Studien eingeleitet wurden (2012).

Weiter wird untersucht, inwiefern MDMA bei der Verminderung der Angstzustände terminaler Krebspatienten helfen kann, obschon die Forschungen gegenwärtig nur langsam voranschreiten [252].

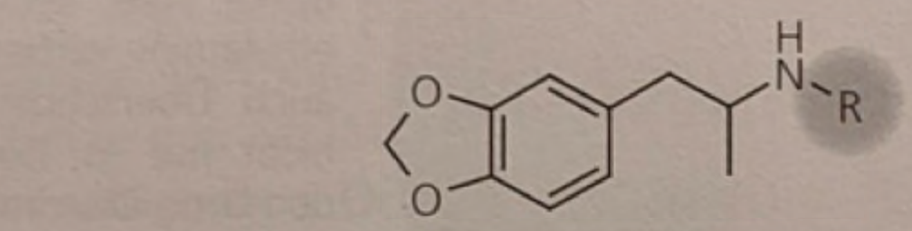
MDMA wurde erst kürzlich als potenzielle therapeutische Substanz zur Behandlung des Morbus *Parkinson* in Ratten [253], Krallenaffen [254] und Mäusen [255] identifiziert. Zudem gibt es einen anekdotischen Bericht einer Person, die durch die Einnahme von MDMA die

Symptome ihrer *Parkinson*-Krankheit vorübergehend stark reduzieren konnte [256]. Diese Erkenntnisse werden weitere Untersuchungen zu dieser potenziellen Behandlungsmethode nach sich ziehen. Es bleibt zu wünschen, dass in Zukunft die positiven Effekte von MDMA im therapeutischen Rahmen legal genutzt werden dürfen.

7.5.7. Weitere strukturelle Modifikationen der 3,4-Methylendioxy-Derivate

Es soll hier nur zusammenfassend erwähnt werden, dass einige der Methylendioxy-(MD)-Derivate wie MDA (**97**), MDEA (**119**), BDB (**145**) und MBDB (**94**) teils ebenfalls intensiv auf ihre Eigenheiten betreffend Metabolismus, DD, neuronale Wirkmechanismen, Neurotoxizität und physiologische Nebenwirkungen, Enantioselektivität, Rezeptor- und Transporter-Interaktionen oder Verhalten von Versuchstieren untersucht wurden. Für Details sei auf die ständig aktualisierte Online-Datenbank Medline hingewiesen [120].

7.5.7.1. *N*-Substitution



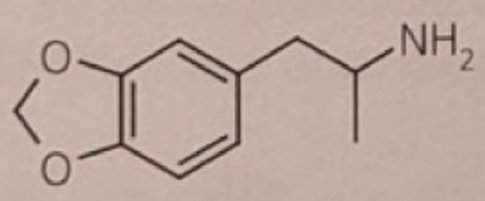
Die Stammverbindung 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDA, **97**) wurde im Jahre 1910 von *Mannich* und *Jacobsohn* synthetisch beschrieben [326]. Genau 20 Jahre später wurde von *Gordon Alles* vermutlich die allererste Humanstudie mit MDA unternommen [327, 328]. Es war derselbe *Alles*, der um 1930 versuchte, ein effizientes Asthmamittel zu finden, wodurch schließlich der Erfolgskurs von Amphetamin seinen Lauf nahm, jedoch nicht als Asthmamittel (siehe Kapitel 2.1). Um ein effizienteres Asthmamittel zu finden, das weniger stimulierende Nebenwirkungen als Amphetamin aufweist, untersuchte er unter anderem auch den Einfluss von Sauerstoffatomen in der Struktur von Amphetamin. Was er in seinen kühnsten Träumen nicht erwartet hätte, erfuhr er in seinem ersten Selbstversuch mit total 126mg MDA (**97**): Seine Wahrnehmung schien sich fundamental verändert zu haben, er nahm Dinge war, die nicht da waren, und er konnte nur in kurzen Sätzen denken. Als er sich zu beruhigen vermochte, genoss er seinen Zustand, und er bemerkte, dass die Substanz ihn auch seine Umbegung bewusster wahrnehmen ließ. In seinem Bericht vermerkte *Alles* „ein allgemeines Gefühl des Wohlbefindens“ und dass er sich am nächsten Morgen gut fühlte. Trotz der angenehmen Seite von MDA (**97**) sah er zu dieser Zeit und im Kontext eines Asthmamittels keine sinnvolle Verwendung. Erst viele Jahre später sollte MDA (**97**) wiederentdeckt werden, einerseits im Rahmen der Forschungen der US-Armeelabors, andererseits als Freizeitdroge [126, 136].

Allgemein zeigt das *N*-unsubstituierte MDA (**97**) eine erhöhte Neurotoxizität und eine erhöhte Stimulation im Menschen. MDA (**97**) und MDMA (**1**) zeigten eine ähnliche Wirkung auf die 5-HT-Freisetzung (Hippocampus der Ratte) [257]. Jedoch vermag MDA (**97**) deutlich stärker DA freizusetzen [257], was ein Erklärungsansatz für die erhöhte Stimulierung nach

der Einnahme sein könnte. In höheren Dosierungen (150mg und mehr) vermag MDA (**97**) zunehmend auch psychedelische Effekte zu erzeugen und halluzinogene Veränderungen der Wahrnehmung bis hin zu Synästhesien sind möglich [136], auch wenn die Affinitäten zu den [^{3}H]Ketanserin markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren nicht sonderlich ausgeprägt sind (MDA K_i= 5330nM, MDMA K_i= 8300nM) [217]. Die K_i-Werte am [^{3}H]LSD markierten 5-HT$_{2B}$-Rezeptor betragen für MDA (**97**) 100nM und MDMA (**1**) 500nM (Hinweis auf mögliche valvulopathische Eigenschaften) [166].

Van der Schoot untersuchte in einer umfangreichen Studie den Einfluss von Substanzen auf die Lokomotion (i.p. Mäuse) und erwähnt für MDA (**97**) eine relative Wirkstärke von 15% im Vergleich zu Amphetamin [53]. *Shulgin* untersuchte die Wirkung der beiden Enantiomere von MDA (**97**) und stellte dabei fest, dass im Menschen das *R*-Isomer potenter als das *S*-Isomer ist [126]. Ersteres führte primär zu einer starken Berauschung und das zweite in tieferen Dosierungen zu friedlichen Empfindungen, die etwas dem MDMA (**1**) glichen. In höheren Dosierungen führte das *S*-Isomer von MDA (**97**) zu unangenehmen toxischen Wirkungen.

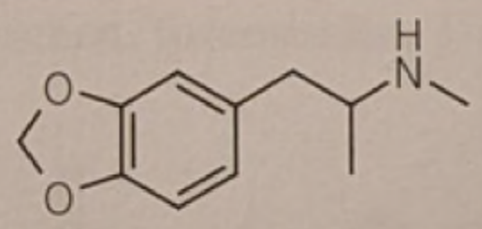
Die Verlängerung der *N*-Alkylkette von MDMA (*N*-Methyl) zu MDEA (**119**) (*N*-Ethyl) senkt die stimulatorischen Effekte zunehmend [38, 136]. Das *N*-Propylderivat MDPR (**128**) zeigt nahezu keine Wirkung mehr, es eignete sich jedoch als „Promotor" für andere psychoaktiven Verbindungen: Die Vorverabreichung von MDPR (**128**) ließ andere Substanzen im Menschen sowohl stärker als auch qualitativ differenziert wirken. Eine *N*,*N*-Dimethylierung führt zu im Menschen inaktiven Verbindungen. Noch größere Dialkylsubstituenten wurden bisher nicht untersucht. *Shulgin* weist auf eine möglicherweise interessante *N*,*N*-Diisopropylverbindung hin [258]. Weiter sei auf die α-Pyrrolidinopropiophenone **171** hingewiesen (siehe unter 7.5.7.3). Sie stellen eine Ausnahme dar, und zeigen trotz der Dialkylierung des Stickstoffs zentrale Wirkungen, auch wenn diese vornehmlich stimulierender Natur sind.



97

MDA

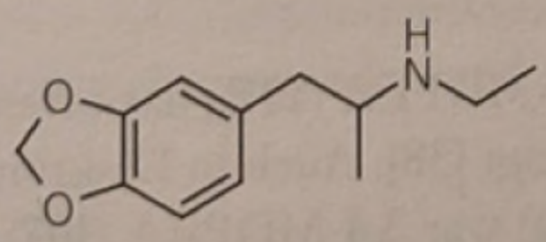
80-160mg
8-12h



1

MDMA

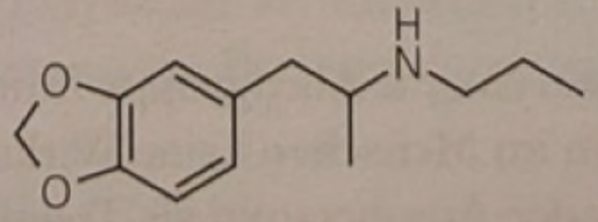
80-150mg
4-6h



119

MDEA

100-200mg
3-5h



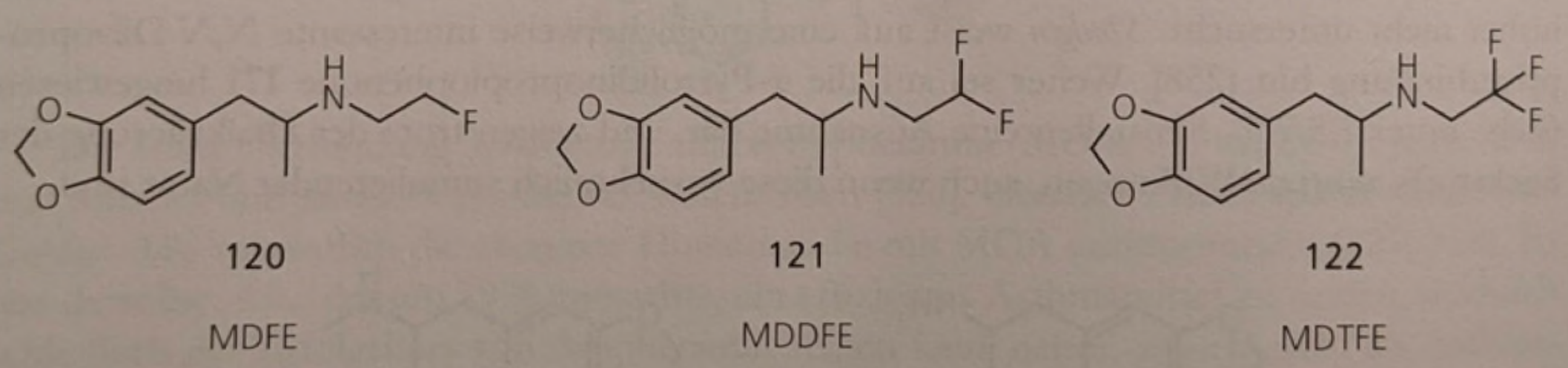
128

MDPR

>200mg

Heteroatome und -gruppen wie NH_2 (Hydrazin; Bestimmung der MAO-Inhibition [54]) HO, MeO, Trifluorethyl etc. wurden ebenfalls untersucht (siehe Tabelle 2) [38]. Interessanterweise zeigt die Verbindung MDTFE (**122**; *N*-Trifluorethyl) keine Wirkung im Menschen [38, 259]. Gründe hierfür könnten die (durch die stark elektronenziehenden Fluoratome) heruntergesetzte Basizität des Stickstoffs sein oder sterische Effekte, die zum Tragen kommen. Allerdings herrscht allgemein die Meinung, dass *F*-Atome ungefähr den gleichen *Van-der-Waals*-Radius wie *H*-Atome zeigen und somit die sterische Komponente ausser Acht gelassen werden könnte. Es gibt auch Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass ein F-Atom eher den *Van-der-Waals*-Radius eines *O*-Atoms erreicht [260] (siehe auch Exkurs Fluor in der Medizinalchemie). Dem Exkurs über Bioisosterie ist zu entnehmen, dass eine α-Trifluoromethylgruppe einem Amin den Charakter eines Amides verleiht (siehe dort).

Die Verbindungen MDDFE (**121**; *N*-2,2,-Difluorethyl) und MDFE (**120**; *N*-2-Fluorethyl) wurden bisher nicht untersucht. Es sei jedoch auf die allgemein bekannte Gefährlichkeit von Monofluorethyl-Einheiten in Wirkstoffen hingewiesen: Ein solcher Substituent (allgemein *geradz*ahlige Monofluoralkylreste FC_2, FC_4, FC_6 etc.) kann im Körper zur hochgiftigen Fluoressigsäure metabolisiert werden. Fluoressigsäure ist ein Naturstoff, der beispielsweise in den Blättern der südafrikanischen Pflanze *Dichapetalum cymosum* gefunden wurde [261]. Im Körper wird Fluoressigsäure zu Fluorcitrat umgesetzt, das wie das natürliche Citrat als Substrat erkannt wird und dabei den Citratzyklus blockiert. Eine Fluoroacetatvergiftung verläuft tödlich, da alle für die Adenosintriphosphat-Produktion notwendigen katabolischen Prozesse zum Stillstand kommen (siehe auch Exkurs Fluor in der Medizinalchemie).

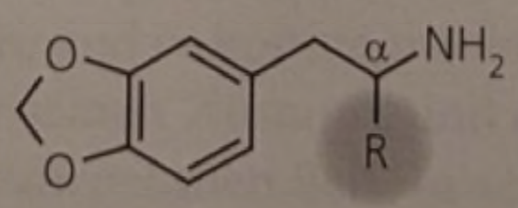


120 MDFE

121 MDDFE

122 MDTFE

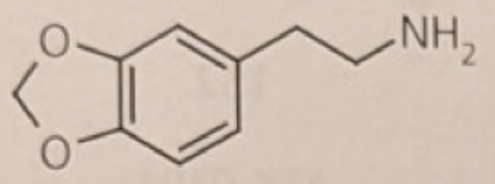
7.5.7.2. Alkylierung am α-Kohlenstoff



Das Weglassen einer α-Alkylgruppe führt zu 3,4-MDPEA (**107**), das offenbar auch in hohen Dosierungen im Menschen keine Wirkungen zeigt [38]. Auch in Diskriminationsstudien (Ratten, DOM oder Amphetamin als Training Drug) war 3,4-MDPEA (**107**) essenziell inaktiv [240]. Das Verlängern einer α-Methylgruppe (MDMA; **1**) zu einer α-Ethylgruppe (BDB (**145**) und MBDB (**94**)) führt zu weniger ausgeprägter Neurotoxizität und die stimulierenden Effekte nehmen deutlich ab [38]. BDB (**145**) und MBDB (**94**) vermochten die DA-Konzentration nicht zu erhöhen (Hippocampus der Ratte) [257], was wiederum ein Hinweis auf die Abnahme der stimulierenden Effekte im Menschen ist.

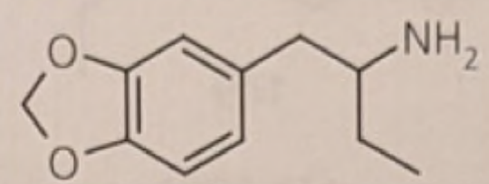
Die entaktogene Wirkung bleibt in einem leicht eingeschränkten Maß erhalten: Die Verbindungen BDB (**145**) und MBDB (**94**) zeigen wie MDEA (**119**) laut Erfahrungsberichten die „magischen" Eigenheiten von MDMA (**1**) weniger ausgeprägt, dennoch gelten sie als Entaktogene und die amphetaminartige Stimulation zeigt sich deutlich weniger ausgeprägt.

Das *N*,*N*-Dimethylderivat von BDB (**145**), DMBDB (**146**) erwies sich im Verhaltenstest (Hühner) im Vergleich zu BDB als inaktiv [262].



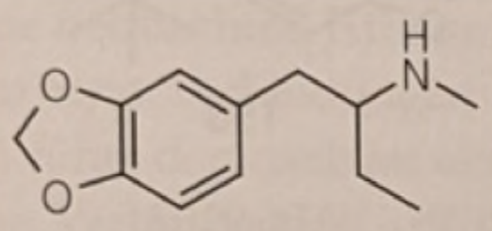
107; 3,4-MDPEA

>300mg



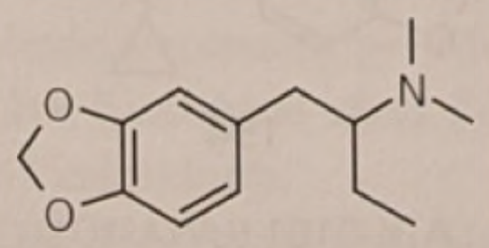
145; BDB

150-230mg
4-8h



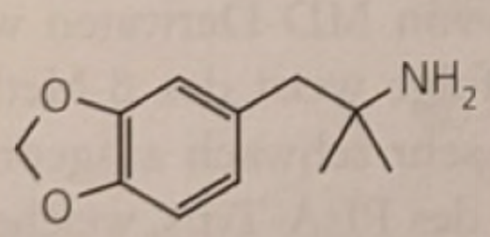
94; MBDB

180-210mg
4-6h



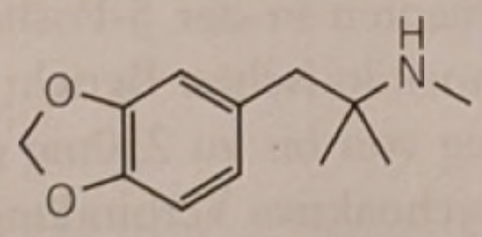
146; DMBDB

Das Einführen zweier α-Methylgruppen (Methylendioxyphentermin, MDPH, **172**) führt zu einer im Menschen psychoaktiven Verbindung, allerdings mit reduzierter Wirkzeit und erhöhter erforderlicher Dosis [258]. Die beiden Verbindungen MDPH (**172**) und MDMP (**173**) zeigten keine Freisetzung von [^{3}H]5-HT, selbst bei hohen Dosierungen nicht [263]. Das Derivat **174** wurde im Zusammenhang einer analytischen/forensischen Unterscheidung von massegleichen MD-Derivaten untersucht [133].



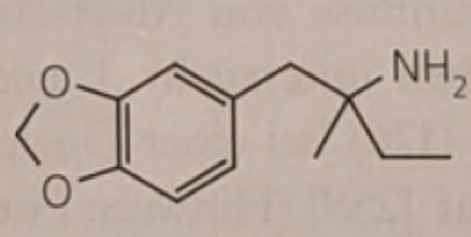
172

MDPH



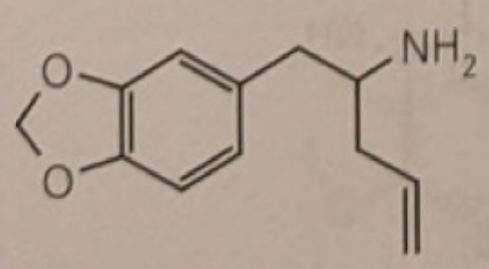
173

MDMP

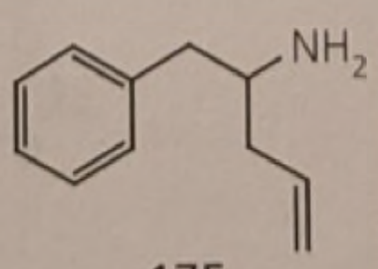


174

Das Allylderivat 3,4-Methylendioxyaletamin (**159**) wurde als Analogon zu Aletamin (**175**) auf seine entzündungshemmenden und antihypertensiven Wirkungen untersucht [135].



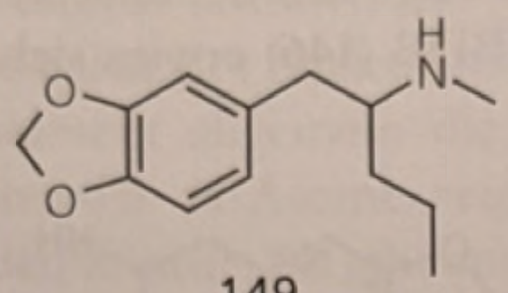
159



175

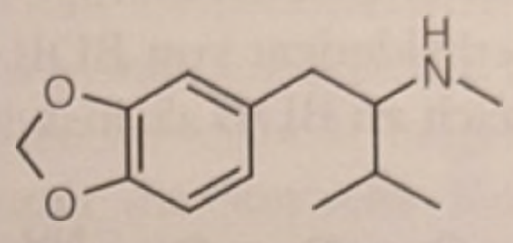
Aletamin

Die folgenden vier Substanzen **149**, **152**, **154** und **158** sind insofern interessant, als dass sie, möglicherweise inspiriert durch die Hinweise auf eine Anti-*Parkinson*-Wirkung von MDMA [253-256], zu genau diesem Zweck untersucht wurden [132, 134, 333].



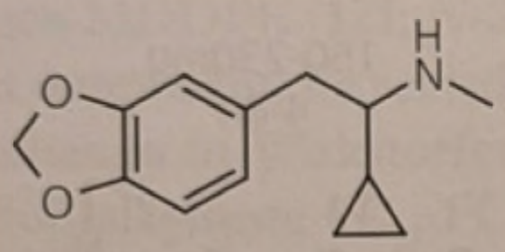
149

ATK-0091 (METHYL-K)



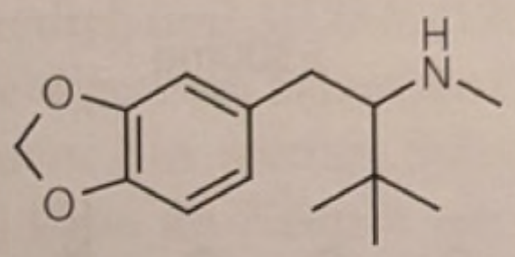
152

ATK-0104



154

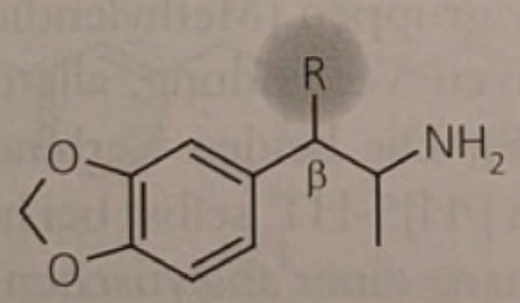
ATK-0101 (UWA-101)



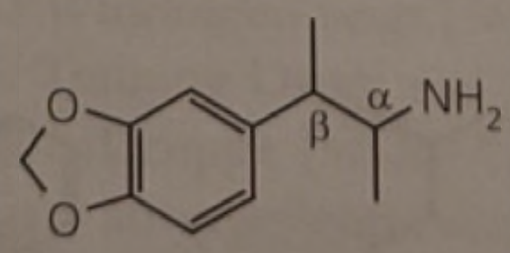
158

ATK-0102

7.5.7.3. Substitution am β-Kohlenstoff



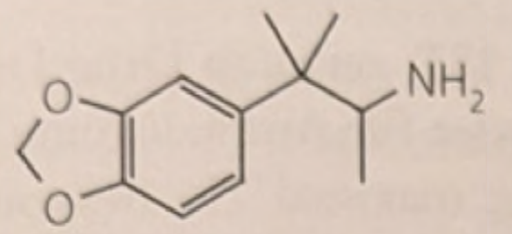
Der Einfluss von Alkylsubstituenten in der β-Position von MD-Derivaten wurde nur sehr spärlich untersucht. Einem anekdotischen Bericht zufolge weist das β-Methylderivat 3C-BMH (**176**) bei einer Dosierung von bis zu 250mg nur sehr schwach ausgeprägte Wirkungen auf [259] (Hinweis: Für psychoaktive Verbindungen des PEA-Typs, welche mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor interagieren, gibt es Hinweise darauf, dass eine β-Methylgruppe mäßig toleriert wird; siehe Kapitel 8.5.25). Man beachte, dass 3C-BMH (**176**) durch seine zwei Stereozentren in Form von insgesamt vier Stereoisomeren auftreten kann. Möglicherweise ist eines der vier Isomere alleine für die schwachen psychoaktiven Effekte verantwortlich, was bedeuten würde, dass (falls diastereomerenrein vorhanden) 3C-BMH (**176**) doch eine adäquate Aktivität zeigen könnte.



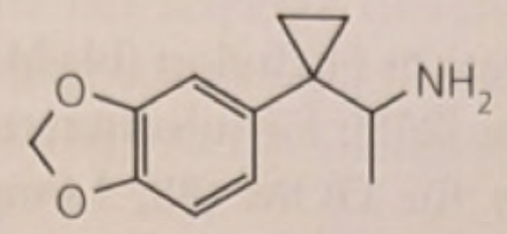
176

3C-BMH

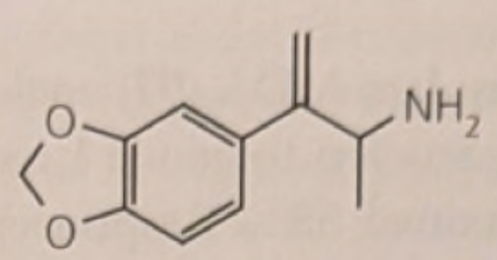
Die Substanzen **177-179** sowie deren *N*-Alkylderivate sind bisher nicht bekannt. Die Auswirkungen von Heteroatomen oder -gruppen in der β-Position wurde jedoch intensiver analysiert.



177



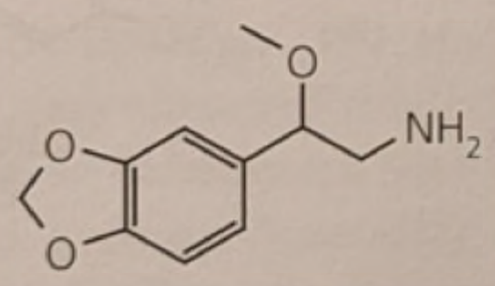
178



179

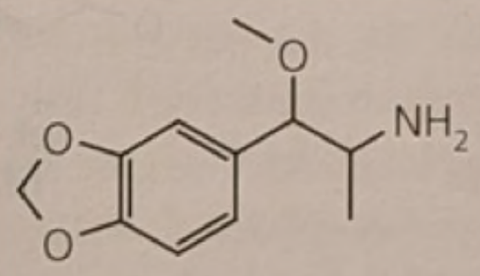
Das dem Norepinephrin ähnelnde BOH (**180**) wurde von *Shulgin* untersucht und eingenommen [38]; er gibt eine Dosis von 80–120mg und eine Wirkdauer von 6–8h an. Die Aktivität ist insofern etwas überraschend, als 3,4-MDPEA (**107**), das keine α-Methylgruppe trägt, völlig inaktiv ist. Es wurden teilweise körperliche Symptome wie Prickeln der Haut, kalte Füsse und Anorexie beobachtet, Effekte die an Ephedrin erinnern (→ Metabolismus könnte zu norepinephrinartigen Verbindungen führen). Das Einführen einer β-Methoxygruppe in 3,4-MDPEA (**107**) führt demnach zu einer aktiven Verbindung.

Die 3C-analoge Verbindung 3C-BOH (BOMDA; **181**) scheint im Menschen eine Dosis von ca. 40–70mg und eine Wirkdauer von 3–6h aufzuweisen [259]. Dabei sind ebenfalls physische Nebenwirkungen sowie vorübergehende Versteifung des Körpers beobachtet worden und die Wirkung wurde als amphetaminähnlich beschrieben. 3C-BOH (**181**) kann insgesamt in vier Stereoisomeren vorkommen. Theoretisch wären weiter Substanzen denkbar, die eine Schwefelsubstitution in der β-Position tragen (z. B. Methylthio).



180; BOH

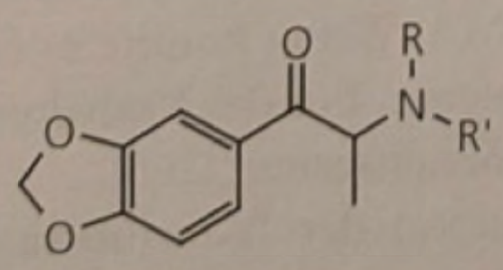
80-120mg
6-8h



181; 3C-BOH

40-70mg
3-6h

3,4-Methylendioxyverbindungen mit einer β-Ketogruppe (bk-Verbindungen) haben in letzter Zeit für erhöhte Aufmerksamkeit gesorgt. Das Einführen dieser Gruppe bewirkt bezüglich Dosis und Dauer im Menschen weitgehend Wirkungserhalt, obwohl die Effekte von den Muttersubstanzen unterschiedlich beschrieben sind. Die Idee für diese strukturelle Modifikation rührt von den Substanzen Cathinon, Methcathinon und Bupropion sowie Diethyl-



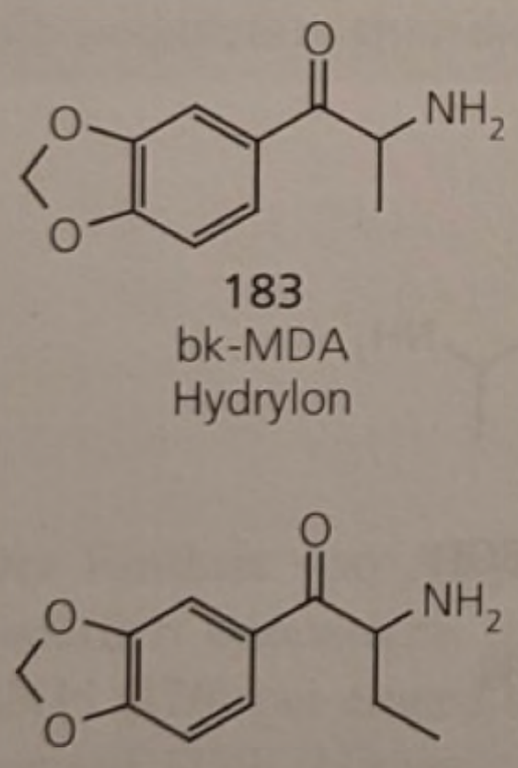
182

propion her (siehe Kapitel 3.5 und 6.3.6). Ursprünglich wurden von *Shulgin* und *Peyton* die 3,4-Methylendioxypropiophenone patentiert mit der Absicht, wertvolle Wirkstoffe des Typs **182** zur Bekämpfung von neurologischen Störungen wie Depression zu schützen [264].

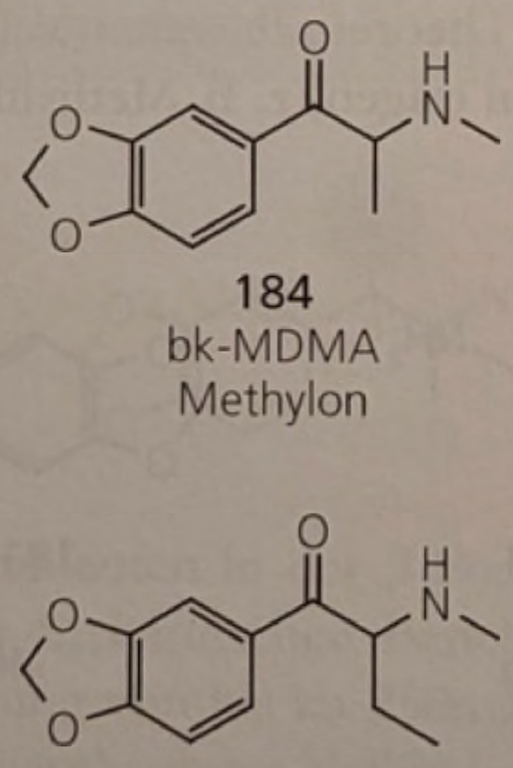
Das dem MDA (**97**) analoge Derivat Hydrylon (bk-MDA; **183**) zeigte in Drug-Discrimination-Studien folgende Ergebnisse [265]: Es substituierte weder für Amphetamin (1.0mg/kg; maximal 58% Response) noch für DOM (**88**; 1.0mg/kg; maximal 7% Response). In MDMA-trainierten Ratten (1.5mg/kg) substituierte es mit einem ED_{50}-Wert von 1.64mg/kg.

Dies ist insofern interessant, als dass die keto-freie Substanz MDA (**97**) für beide Training Drugs (Amphetamin und DOM (**88**)) zu substituieren vermochte. Im Gegensatz zu Methylon (**184**) (siehe weiter unten) bewirkt das Einführen einer β-Ketogruppe in MDA (**97**) zu Hydrylon (**183**) eine deutliche Veränderung des pharmakologischen Wirkspektrums. Der Verlust der DOM-Response könnte als Hinweis interpretiert werden, dass der als für psychedelische Phenethylamine (z.B. DOB, DOM) verantwortlich betrachtete Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor die β-Ketogruppe nicht toleriert.

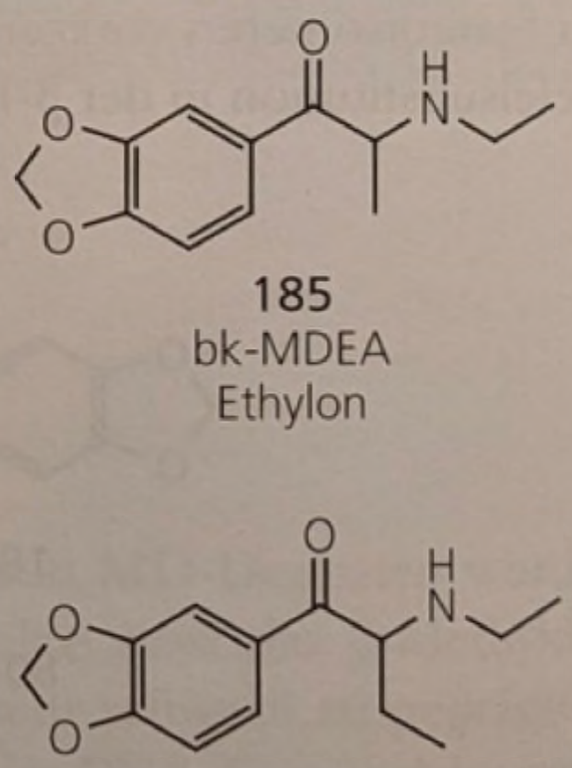
β-Keto-Verbindungen von primären Aminen sind unter basischen Bedingungen chemisch sehr instabil, da sie dazu neigen, intermolekular zu *Schiff*schen Basen und Pyrazinen zu kondensieren, die sowohl strukturell, als auch im Hinblick auf ihre Pharmakologie nichts mehr mit der eigentlichen Verbindung zu tun haben. Diese Nebenreaktion kann mit sekundären Aminen schlechter und mit tertiären Aminen gar nicht ablaufen.



183
bk-MDA
Hydrylon



184
bk-MDMA
Methylon



185
bk-MDEA
Ethylon

187
bk-BDB

186
bk-MBDB
Butylon

188
bkEBDB
Eutylon

Methylon (**184**) ist die β-ketoanaloge Verbindung von MDMA (**1**). Im Tiermodell glich Methylon (**184**) mit ihrem Verhaltensprofil der Muttersubstanz MDMA (**1**) [265]: In Ratten, die zwischen MDMA (1.5mg/kg) und Saline diskriminieren konnten, substituierte Methylon (**184**) (ED_{50} = 1.60mg/kg) für MDMA. Weiter konnte es für Amphetamin (1.0mg/kg) mit einem ED_{50} von 2.36mg/kg substituieren. Für das Verhaltensprofil des Psychedelikums DOM (**88**) (1.0mg/kg) erfolgte keine Generalisierung [265].

Im Gegensatz zur Transformation der *N*-unsubstituierten Verbindung MDA (**97**) zu Hydrylon (**183**) bewirkt das Einführen einer β-Ketogruppe in MDMA zu Methylon (**184**) offenbar keine so deutliche Veränderung des untersuchten neuropharmakologischen Profils.

Weiter wurde gezeigt, dass Methylon (**184**) ebenfalls mit dem monoaminergen System interagiert [266]. Bei *In-vitro*-Untersuchungen zur Hemmung der Monoamintransporter stellte sich heraus, dass Methylon (**184**) Monoamintransporter von Plasmamembranen potent inhibiert, jedoch den Vesikeltransporter nur schwach hemmt. Allgemein zeigte die untersuchte β-Ketoverbindung eine rund dreifach schwächere Hemmung der Serotonin-Akkumulation (Blutplättchen). Die Inhibition am DA- und NE-Transporter war in etwa vergleichbar mit MDMA (**1**).

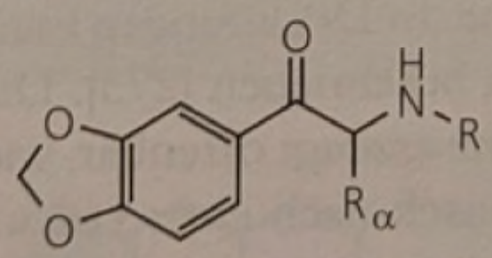
Dass Methylon (**184**) in seiner Wirkung mit MDMA (**1**) verwandt ist, blieb einer interessierten Offentlichkeit nicht lange verborgen. Methylon (**184**) erhielt später Strassennamen wie bk-MDMA, Explosion oder Ease.

Shulgin erwähnt, dass Methylon (**184**) zwar etwa gleich potent wie MDMA (Dosis, Dauer) ist und eine nahezu antidepressive, angenehme und positive Wirkung entfaltet, jedoch die einzigartige magische Wirkung von MDMA (**1**) nicht erreicht [233]. Man findet zunehmend Erfahrungsberichte zu dieser Substanz und sie wurde in verschiedenen Ländern zum Kauf angeboten (z. B. in sogenannten Smartshops); so sind weitere pharmakologische Untersuchungen sicher wünschenswert.

Das logische Weiterentwickeln resp. die Einführung einer β-Ketogruppe in BDB (**145**) und MBDB (**94**) führt zu den analogen Verbindungen Ethylon (**185**) und Butylon (**186**). Beide Verbindungen zeigen ebenfalls eine Verwandtschaft zu den Mutterverbindungen. Butylon (**186**) scheint im Menschen aktiver als MBDB (**94**) zu sein (siehe Tabelle 3). Es sind noch zahlreiche weitere ähnliche Derivate, z.B. Eutylon (**188**), bekannt [329].

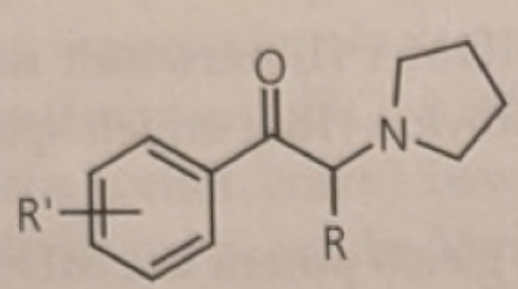
Die Verbindungen des Typs **190** sind insofern interessant, als dass sie vor allem in Deutschland in beschlagnahmten Proben (Pulver und Tabletten) enthalten waren (R= ~ C_1 bis C_5) [268, 269]. Diese Substanzen sind angelehnt an die Verbindungen Bupropion sowie Diethylpropion, und letzteres (kurzzeitig verwendetes Antiadipositum) zeigt bei höheren Dosierungen psychostimulierende Effekte (siehe auch Kapitel 3.5). Sie zählen zu einer eigenständigen Gruppe: den α-Pyrrolidinopropiophenonderivaten (PPP).

Tabelle 3. Derivatisierung von 2-Amino-3,4-methylendioxyacetophenon (**189**) in β-Position und/oder am Stickstoff [233, 267].

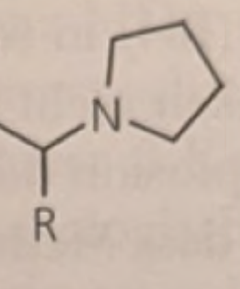


Nr.	Name	R_α	R	Humandosis	Wirkdauer
189		H	H		
183	Hydrylon	Me	H		
184	Methylon, bk-MDMA	Me	Me	100–180mg	3–5h
185	Ethylon, bk-MDEA	Me	Et	150–250mg	4–6h
187	bk-BDB	Et	H		
186	Butylon, bk-MBDB	Et	Me	100–200mg	3–4h
188	Eutylon	Et	Et		

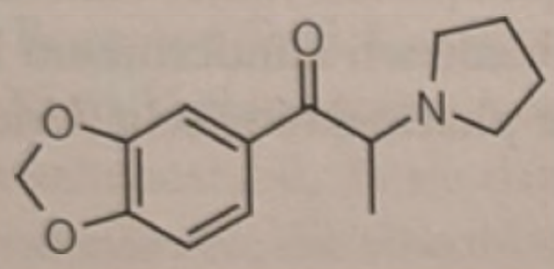
Substanzen des Typs **190** wurden im Jahre 1969 mit dem Hinweis patentiert, dass solche Verbindungen außergewöhnlich starke ZNS-stimulierende Aktivität in warmblütigen Tieren zeigen [270]. Im entsprechenden deutschen Patent ist weiter erwähnt, dass die Substanzen des Typs **171** die Zentralstimulierung von Amphetamin deutlich übertreffen [271]. Während für Amphetamin eine Dosis von 1.95mg/kg (s.c.; Maus) zum Erreichen einer Zentralerregung angegeben wird, findet man für **171** mit R=Propyl (**194**) 0.20mg/kg, R=Butyl (**195**) 0.54mg/kg und R=Isopropyl (**193**) 0.96mg/kg!



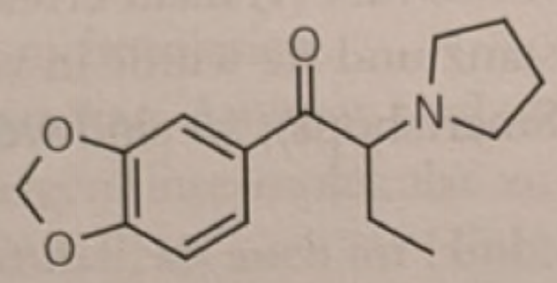
190



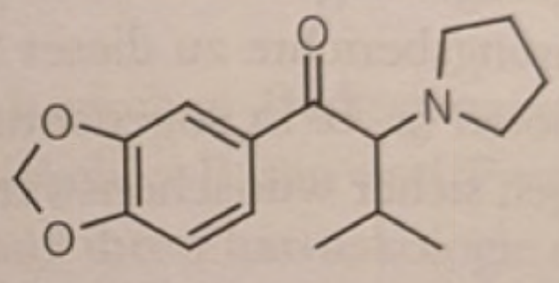
171



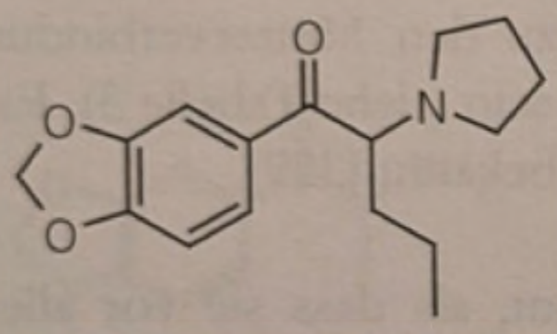
191; MDPPP



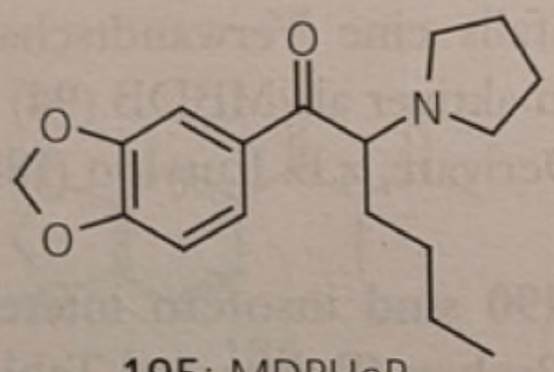
192; MDPBuP



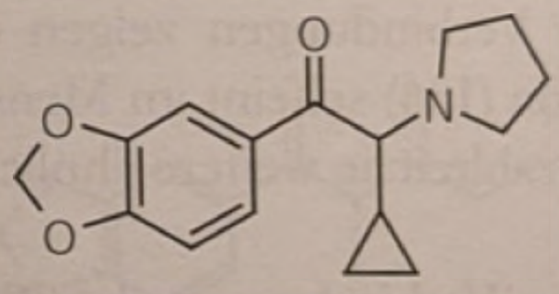
193; MDPIAmP



194; MDPV (MDPAmP)



195; MDPHeP



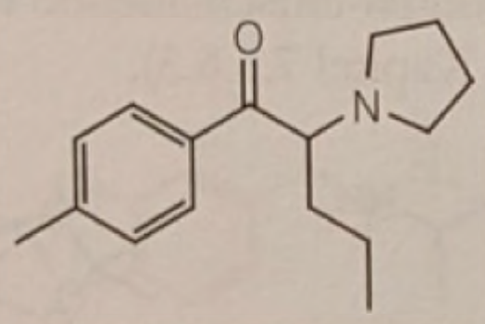
196; MDPCPAcP

Meltzer et al. zeigten in einer Studie, dass diverse Analoga von Pyrovaleron (**197**) eine vielversprechende Klasse von Monoamin-Aufnahmehemmern sind (DA, NE, 5-HT) [272]. Verschiedene Derivate tauchten in letzter Zeit jedoch auf dem Betäubungsmittelmarkt auf [332], und zahlreiche gesundheitliche Zwischenfälle wurden dokumentiert (zusammengefasst in [335]). Methylendioxypyrovaleron (MDPV; MDPAmP; **194**) ist die wahrscheinlich populärste Verbindung dieser Klasse. In Dosierungen von 3–7mg wird eine cocain- oder methamphetaminähnliche Stimulation beschrieben [273]. Die Wirkdauer scheint dabei mit 3–5 h relativ gering zu sein. Die Substanz erzeugt offenbar, wie Cocain selbst auch, bald nach der Einnahme beim Benutzer den Wunsch nach einer erneuten Dosis. Es zeigt rasch Toleranz und ebenfalls ein starkes Abhängigkeitspotenzial; die Nebenwirkungen beim Nachdosieren werden jedoch als unangenehm beschrieben. Trotz der Methylendioxygruppe hat die Verbindung keine entaktogenen Eigenschaften. Die cocainähnlichen Eigenschaften konnten *in vitro* sowie *in vivo* untermauert werden. MDPV (**194**) erwies sich als potenter Aufnahmehemmer von [^{3}H]DA (IC_{50}= 4.1nM) und [^{3}H]NE (IC_{50}= 26nM), zeigte jedoch wenig Wirkung auf die [^{3}H]5-HT Aufnahme (IC_{50}= 3349nM) [335]. Im Gegensatz zu Amphetamin, Mephedron oder Methylon (**184**) ist MDPV (**194**), wie auch Cocain, kein Substrat der Monoamintransporter [335]. In der ausführlichen Studie zeigten *Baumann* et al. zudem die Fähigkeit von MDPV (**194**), in Ratten (s.c.) mindestens 10-mal stärker als Cocain eine Bewegungszunahme, Tachykardie und Hypertonie zu erzeugen [335].

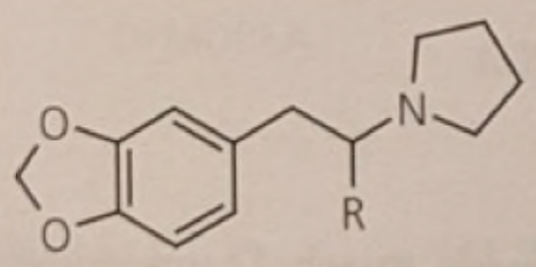
Die potente Wirkung der 3,4-Methylendioxy-PPP des Typs **171** ist insofern erstaunlich, als dass bei den β-Keto-freien 3,4-Methylendioxyamphetaminderivaten die Wirkung bis zu einer Monoethylgruppe (=MDEA; **119**) erhalten bleibt, die Monopropylgruppe (=MDPR; **128**) jedoch schon zu einem nahezu kompletten Wirkungsverlust führt. Das dimethylierte Derivat 3,4-Methylendioxydimethylamphetamin MDDM (**118**) erwies sich im Menschen bei einer Dosierung von bis zu 150mg als inaktiv [38]. Allerdings ist MDDM (**118**) bisher die einzige dialkylierte Substanz, die im Menschen untersucht wurde. Daher wäre es sicherlich interessant zu untersuchen, inwiefern eine Pyrrolidingruppe oder andere *N*,*N*-Dialkylsubstituenten in MDA (**97**) betreffend neuronaler Wirkung toleriert würden, dies in Abwesenheit der β-Keto-Gruppe (z.B. Strukturen **198**-**200**).

Mechanistisch betrachtet vermögen die einfachen MD-Derivate wie MDA (**97**) und MDMA (**1**) die Monoaminkonzentrationen durch Inhibition der Wiederaufnahme sowie durch Freisetzung aus den Nervenendigungen zu erhöhen, während die längerkettigen, dialkylierten Derivate des Typs **171** nur noch als Wiederaufnahmehemmer fungieren (ähnlich wie Cocain).

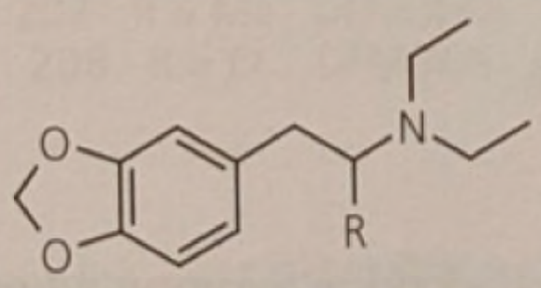
Untersuchungen zum Metabolismus von PPP-Substanzen sind in [269] zusammengefasst.



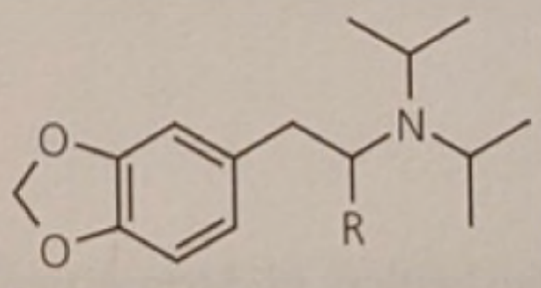
197; Pyrovaleron



198

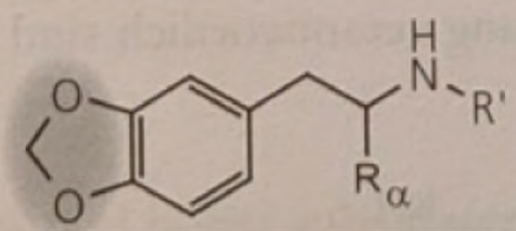


199



200

7.5.7.4. Modifikation der Dioxolgruppe



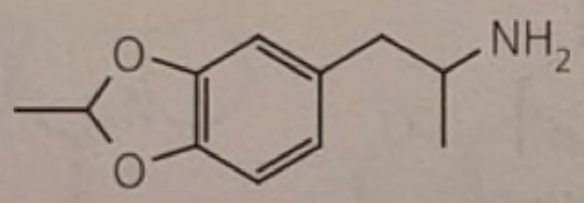
Die Dioxol- oder Methylendioxyeinheit wurde eingehend untersucht. 1979 realisierten *Nichols* und *Kostuba* die naheliegende Idee, ein oder beide H-Atome durch Methylgruppen zu ersetzen [274]. Die beiden untersuchten Verbindungen tragen die Namen EDA (**201**) (für 3,4-Ethylidendioxyamphetamin) und IDA (**202**) (für 3,4-Isopropylidendioxyamphetamin). Mit zunehmender Substitution nahm allgemein die Potenz ab. Die motorische Aktivität, die Verhaltensmuster, die Drug-Discrimination-Studie in Ratten (Training Drug LSD oder MDMA), die [^{3}H]-Serotonin- and [^{3}H]-Dopamin-Freisetzung sowie die K_i-Werte (Affini-

tät zu *R*-[^{125}I]-DOI-markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren) ergaben allesamt die Potenz-Sequenz MDA (**97**) ≥ EDA (**201**) >> IDA (**202**) [274, 275].

Während EDA (**201**) teils noch dem MDA (**97**) in Verhaltensstudien glich, erwies sich IDA (**202**) als komplett andersartig. So waren die mit IDA (**202**) behandelten Ratten sediert und schläfrig, und höhere Dosen erzeugten Konvulsionen.

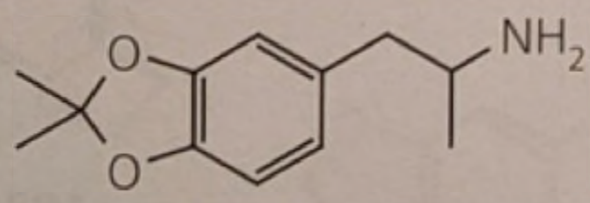
Ein Erklärungsansatz war die sterische Beanspruchung der zusätzlichen Methylgruppen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass solche Verbindungen in dieser Bindungsregion sterisch gut zugänglich sein müssen, um eine starke Interaktion zu erlangen. Dies würde zumindest teilweise die Reihenfolge der Wirkungsstärken erklären. Zu beachten gilt, dass vier Stereoisomere von EDA (**201**) existieren, die nicht separat untersucht wurden. Eine andere Möglichkeit wurde der metabolischen Labilität der Verbindungen zugeschrieben. Die beiden Verbindungen zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber sauren Medien und könnten dadurch bereits im Magensaft zersetzt werden. Somit wäre schließlich auch die Konzentration im Gehirn geringer.

Es wäre auch denkbar, dass bei diesen beiden Verbindungen andere Metaboliten als bei den aktiven MD-Derivaten (Methylendioxyderivate) entstehen und diesen eine entscheidende Bedeutung zukommt (für eine Diskussion siehe z. B. [276]). Es existieren diverse Artikel, die erwähnen, dass MDMA-Metaboliten entscheidende Faktoren für dessen Neurotoxizität sein könnten [277-280] (siehe auch Kapitel 7.5.6.3).



201

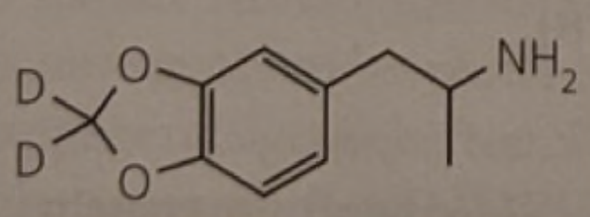
EDA



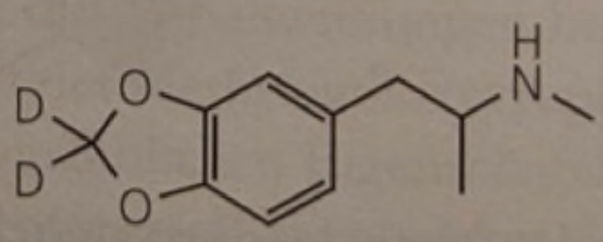
202

IDA

Die beiden *H*-Atome der Methylendioxygruppe wurden auch durch Deuteriumatome ersetzt [281]. Die erhaltenen Verbindungen **203** und **204** dienten dazu, kinetische Isotopeneffekte in Bezug auf die Demethylenierung während des Metabolismus (CYP2B4) zu untersuchen. Die Autoren erwähnten, dass MDA (**97**) sowie MDMA (**1**) schlechte Substrate für dieses Enzym seien (und somit auch die beiden deuterierten Substanzen **203** und **204**), jedoch zeigten ihre Versuche, dass Deuterium-Isotopeneffekte eine gute Möglichkeit sind, mehr Informationen über den Metabolismus zu erlangen. Heute ist bekannt, dass andere Isoenzyme für die Demethylenierung verantwortlich sind (siehe Kapitel 7.5.6.5).



203



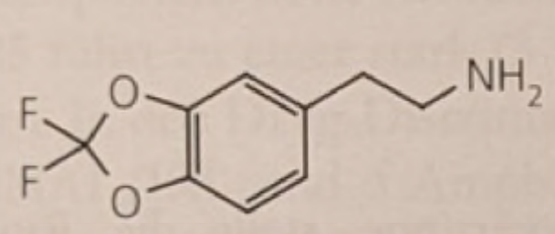
204

Eine weitere Idee ist das Ersetzen der beiden *H*-Atome durch Fluoratome. *Trachsel* et al. präsentierten die Synthese und theoretische Ansätze zur metabolitenbasierten Neurotoxizität sowie zu den Auswirkungen dieser strukturellen Modifikation (Substanzen **205**-**210**)

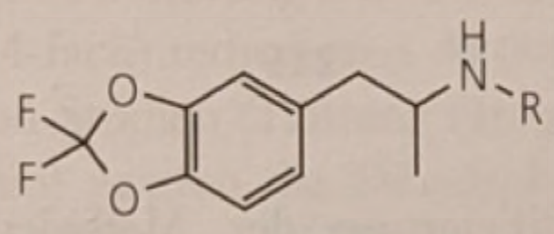
[276]. Bei *In-vitro*-Untersuchungen am hSERT zeigte DFMDA (**206**, K_i= 1200nM) eine Hemmung der [^{3}H]-5-HT Aufnahme, die zwischen der von MDA (**97**, K_i= 700nM) und MDMA (**1**, K_i= 1600nM) lag [282].

Es zeigte sich denn auch, dass DFMDA (**206**) bis zu einer Dosierung von 250mg im Menschen nur sehr schwach ausgeprägte Wirkungen erzeugt [259] (MDA (**97**) ist bereits bei Dosierungen von 40mg schwach spürbar). Das dem MDMA (**1**) analoge DFMDMA (**207**) zeigte bei einer Dosierung von 120mg keine wahrnehmbaren Effekte [259].

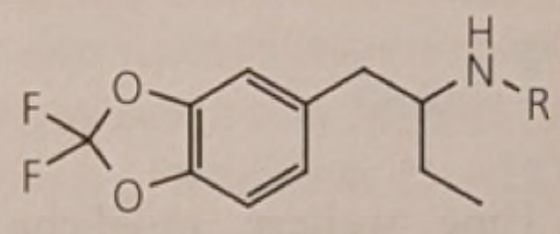
Einerseits könnte dies mit der Größe der Fluoratome im Zusammenhang stehen, aber auch die Wirkung der stark elektronenziehenden *F*-Atome könnte eine Rolle spielen: die 3,4-Methylendioxysubstituenten von Amphetaminderivaten könnten die Transporter-Aufnahmestelle dazu bringen, den Phenylring zu akzeptieren, da durch die elektronenreichen Substituenten der Phenylring eine höhere Elektronendichte hat, ähnlich dem sehr elektronenreichen Indolkern des Serotonins [215]. Die beiden *F*-Atome könnten dies komplett ändern. Es müssten nähere Untersuchungen zur Transporterinteraktion (Substrat oder inhibitorische Eigenschaften, am SERT, DAT, und NET) getätigt werden, um Erklärungsansätze für die fehlende Wirkung im Menschen zu liefern. Auch wird der Metabolismus der difluorierten Derivate vermutlich entscheidend verändert [276], so dass unter Umständen pharmakologisch aktive Metaboliten von MDMA hier nicht mehr gebildet werden können.



205 DFMDPEA

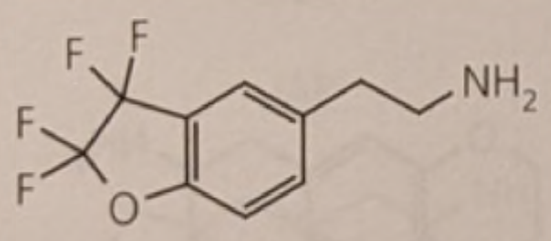


206 R = H DFMDA
207 R = Me DFMDMA
208 R = Et DFMDEA

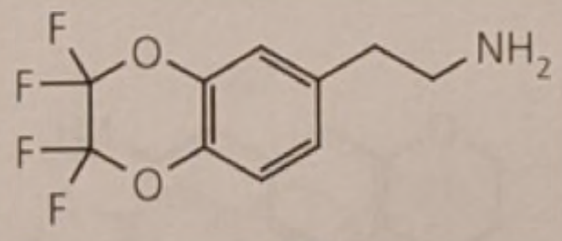


209 R = H DFBDB
210 R = Me DFMBDB

Die beiden Derivate **211**-**212** wurden mit DFMDPEA (**205**) und anderen fluorierten Phenethylaminen in einem Patent synthetisch beschrieben [283].

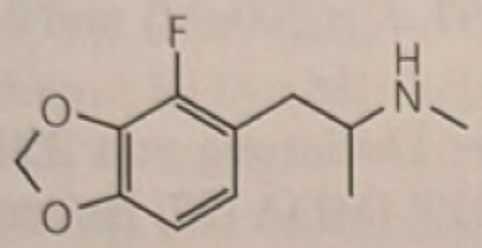


211

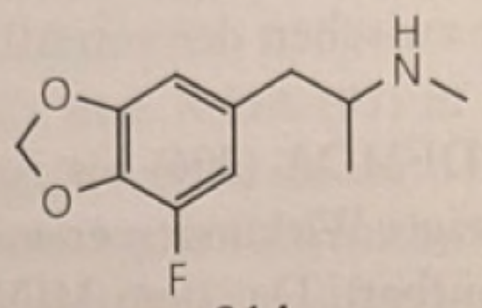


212

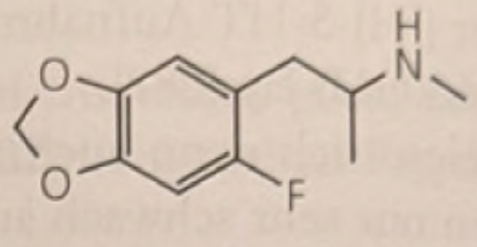
An dieser Stelle sei auf die tri- und höher substituierten Phenylalkylamine **213**-**219** verwiesen. Sie wurden bisher in der Literatur nicht erwähnt, wären aber interessant zu untersuchen, da sie in den für den Metabolismus wichtigen Positionen im Aromaten durch Fluoratome blockiert sind. Diese Positionen können dann mit Glutathion keine Konjugate – die sich als potente Neurotoxine erwiesen haben – mehr eingehen (siehe Abb. 7). Zumindest die analogen Fluoro-MDA-Derivate von **213**-**215** wurden hergestellt und an den Monoamintransportern geprüft (siehe Kapitel 8.1).



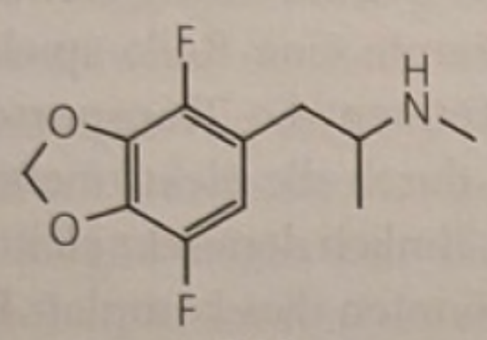
213



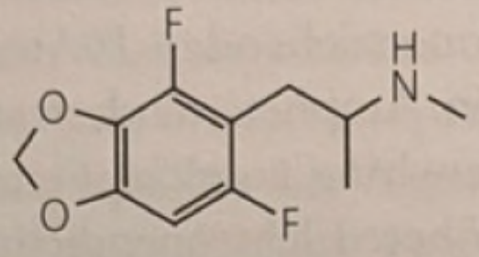
214



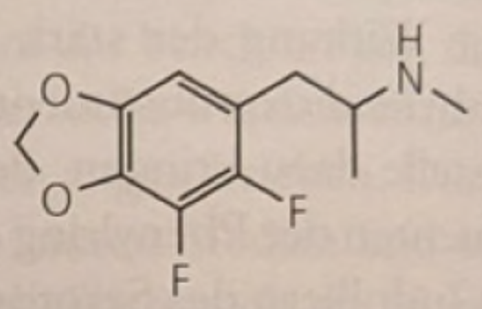
215



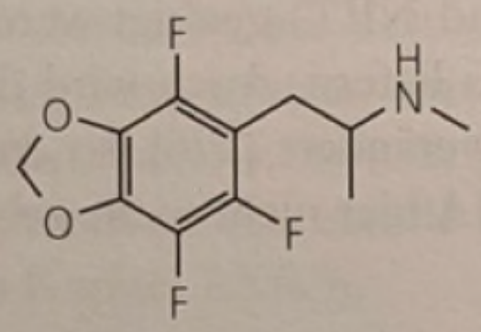
216



217

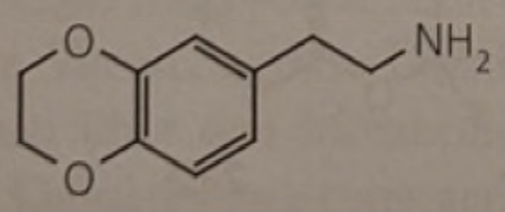


218



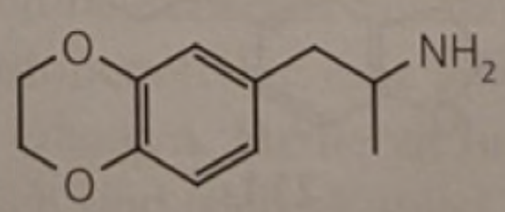
219

Eine weitere mögliche Modifizierung der Methylendioxygruppe stellt die Ringexpansion dar. Das Einfügen einer zusätzlichen Methylengruppe führt zu 3,4-Ethylendioxyphenylalkylaminen (**220**-**223**). Die Substanz 3,4-Ethylendioxyamphetamin (**221**) müsste aus Analogiegründen eigentlich den Namen „EDA" erhalten, jedoch trägt bereits die Substanz **201** diese Bezeichnung, ausgehend vom Trivialnamen Ethyl*id*endioxyamphetamin. Daher wird vorgeschlagen, für die Verbindung **221** den Namen „MDC" zu verwenden (abgeleitet von der verwandten Substanz **220**, die auch den Namen MDMC trägt). Sie wurde in einer Reihe von Arylisopropylaminen zur Inhibition der Monoaminooxidase untersucht und zeigte gegenüber der MAO-B eine Selektivität zugunsten der MAO-A [284].



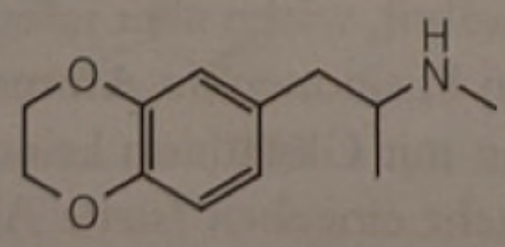
220

EDPEA



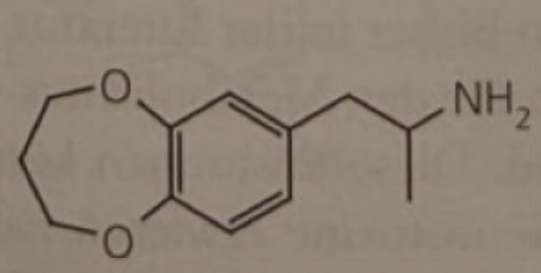
221

MDC



222

EDMA,
MDMC



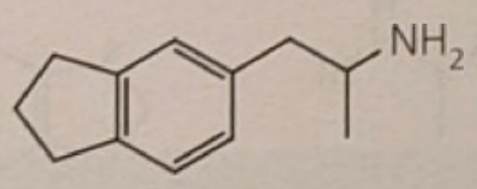
223

TMDA

Die Substanz EDMA (oder auch MDMC; **220**) ist strukturell dem MDMA (**1**) nahe verwandt. Interessanterweise erweist sie sich bei Dosierungen von bis zu 200mg im Menschen als nicht psychotrop [126]. Auf neuronaler Ebene zeigte das racemische EDMA (**220**) eine deutlich abgeschwächte Fähigkeit, [^{3}H]-Dopamin freizusetzen, und die [^{3}H]-Serotonin-Freisetzung war etwa vergleichbar mit (-)-*R*-MDMA (**1b**) [285]. Somit zeigt es eine rund fünfmal schwächere Fähigkeit als racemisches MDMA (**1**), Serotonin freizusetzen. Es erwies sich in den Untersuchungen als nicht neurotoxisch.

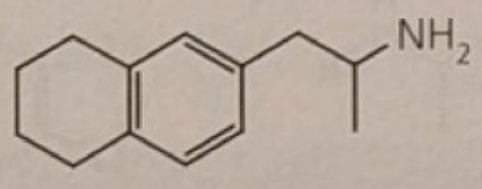
Das Einführen einer weiteren Methylengruppe ergibt die Substanz TMDA (**223**). Es wurde bisher nur das 3-Methoxyanalogon davon hergestellt (=MTDA, siehe Kapitel 8.4.11) und spärlich auf die psychoaktive Wirkung untersucht [126]. Es ist anzunehmen, dass TMDA (**223**) frei von einer solchen Wirkung ist.

Die Rolle des Sauerstoffs in Methylendioxyverbindungen bezüglich der Interaktion mit dem Serotonin- und Catecholamin-Uptake-Carrier wurde eingehend untersucht [286]. Erforscht wurde die Fähigkeit der Substanzen **224**-**227**, die Aufnahme von [^{3}H]-5-HT, [^{3}H]-DA und [^{3}H]-NE in Synaptosome zu hemmen. Durch die Lage des Sauerstoffatoms konnte die selektive Interaktion mit den Monoamintransportern moduliert werden, jedoch zeigte das sauerstofffreie Indanylaminopropan (Indan-5-ylaminopropan; IAP; **224**) an allen drei Transportern hohe Affinität. Die Erweiterung um eine Methylengruppe zum Tetralinderivat **225** führt zu einer stark (3- bis 4-fach) reduzierten Aktivität an den Catecholamintransportern. In den Drug-Discrimination-Studien (Training Drugs: *S*-Enantiomer von MBDB (**94**), MMAI (**103**) und *S*-Amphetamin) zeigten die Dihydrobenzofurane 5-DHBFA (5-APDB; „3-Desoxy-MDA“ oder EMA-4; **226**) und 6-DHBFA (6-APDB; „4-Desoxy-MDA“ oder EMA-3; **227**) sowie das Aminoindan IAP (**224**) vergleichbare Wirkungen, während Tetralinylaminopropan (Tetralin-6-ylaminopropan; TAP, **225**) nicht vollständig für die Training Drugs substituierte [286].



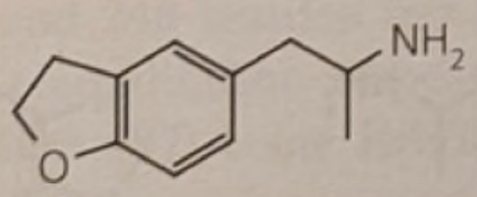
224

IAP



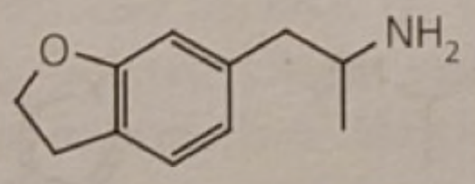
225

TAP



226

5-DHBFA



227

6-DHBFA

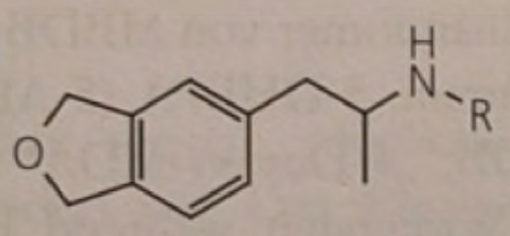
Zu 5-DHBFA (1-(Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-aminopropan; **226**) besteht ein anekdotischer Bericht, der besagt, dass die Substanz bei einer Dosierung von 35mg + 30mg (nach 2h) in gewissen Zügen dem MDA (**97**) ähnelt, jedoch nicht so stark berauschend ist [259]. Das Empfinden körperlicher Schwere scheint ebenfalls nicht so ausgeprägt zu sein. Die Wirkungsdauer wurde im Bereich von 3–4h angegeben.

IAP (**224**) wurde offenbar übers Internet als „*Research Chemical*" vertrieben und so fanden sich einige Erfahrungsberichte [259, 267]. Allgemein sind die Wirkungsbeschriebe etwas kontrovers. Die Dosierung liegt bei 30–60mg, und die Wirkdauer wird mit 5–8h angegeben. Die Wirkung gleiche nur in sehr wenigen Zügen dem MDMA (**1**), und IAP (**224**) sei eine ziemlich differenzierte Substanz, die Euphorie, amphetaminähnliche Effekte und selten sogar psychedelische Wirkungen mit sich bringen soll.

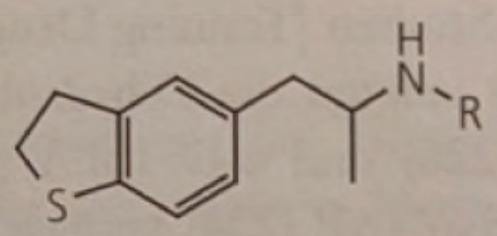
Es wären durchaus *N*-Methyl- oder *N*-Ethylderivate sowie α-Ethylderivate denkbar; diese wurden jedoch bisher wissenschaftlich nicht untersucht.

Weitere bisher nicht untersuchte strukturelle Modifikationen sind in den Molekülen **228-233** zu erkennen. Denkbar wäre also beispielsweise das Einbringen eines Schwefelatoms in die zuvor beschriebenen Verbindungen, oder aber das Ersetzen eines *O*-Atoms oder beider *O*-Atome in Methylendioxyderivaten durch Schwefelatome (Anm.: *Shulgin* beschreibt zwar ein solches Derivat, allerdings trägt diese Substanz (4T-MMDA-2) eine zusätzliche 2-MeO-Gruppe [126], und somit wird diese bei den trisubstituierten Verbindungen besprochen; Kapitel 8.5.23).

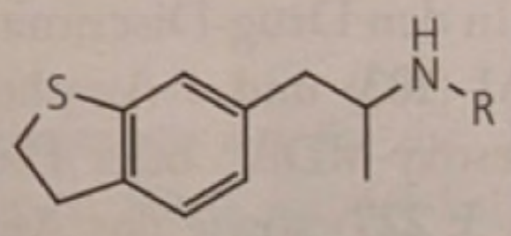
Einen weiteren Denkanstoß liefern die Strukturen **234-239** (X=C, O, S, NH); einige davon sind im Kapitel 7.5.7.9 beschrieben (**285-293**). Entsprechende *N*-Alkylderivate sowie Benzisoxazole oder Benzoisothiazole wären ebenfalls denkbar.



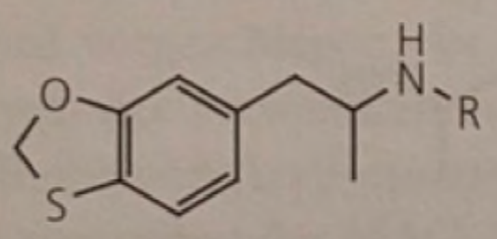
228



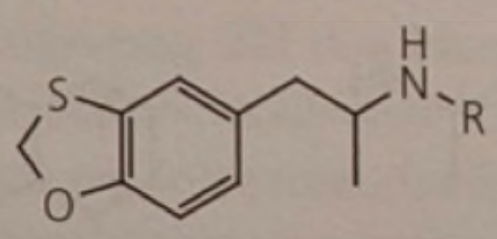
229



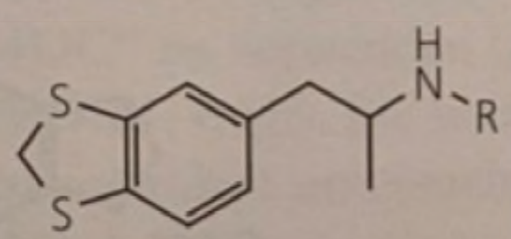
230



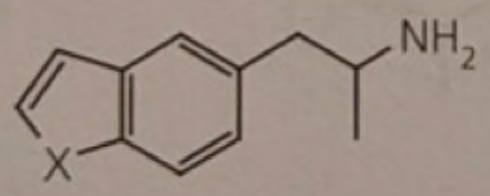
231



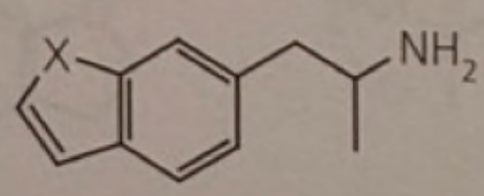
232



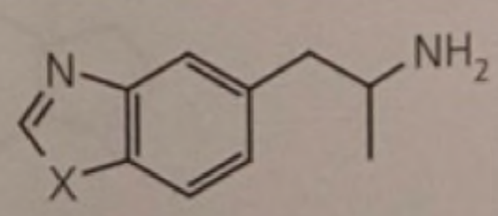
233



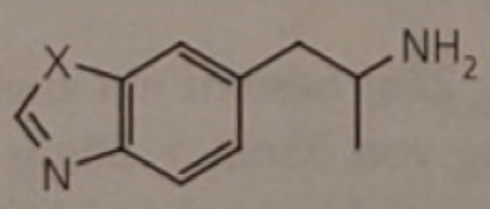
234



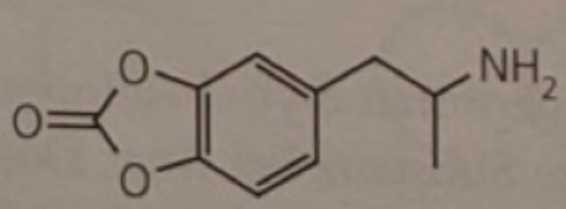
235



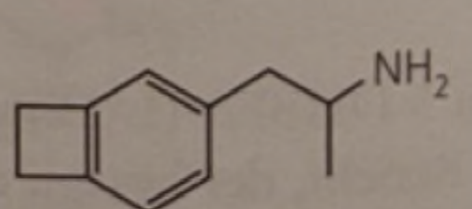
236



237

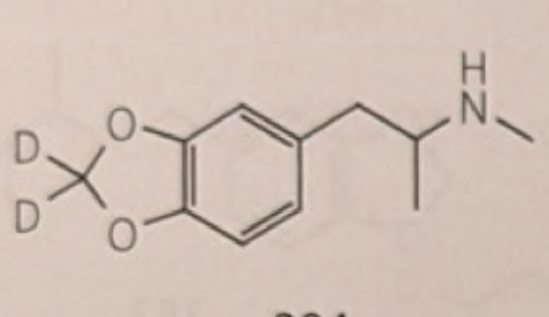


238

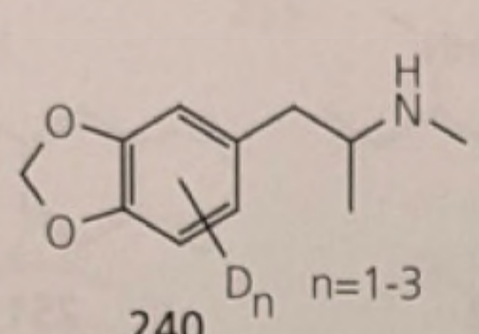


239

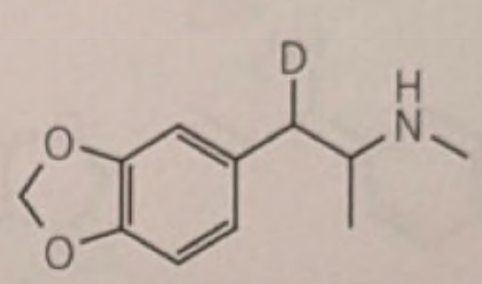
Interessant wäre auch zu untersuchen, welche pharmakologischen Veränderungen das gezielte Anbringen von Deuteriumatomen mit sich bringt. Die Strukturen **204** und **240**-**246** dürften wohl vor allem in Bezug auf metabolische Stabilität von Interesse sein (siehe auch Kapitel 7.5.7.4). Eventuell könnte so die Bildung toxischer Metaboliten abgeschwächt werden (siehe Abb. 7). Das α,α-Dideuteroderivat **246** wäre insofern interessant, als dass es möglicherweise durch kinetische Isotopeneffekte gegenüber einem vorzeitigen Metabolismus durch die MAO resistent wäre (siehe auch Kapitel 1, deuteriertes 2-Phenethylamin).



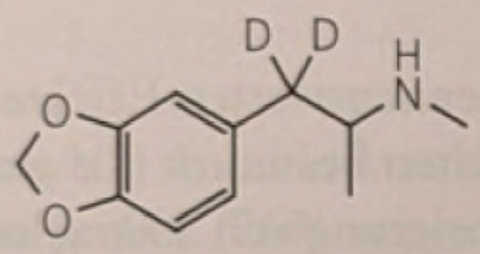
204



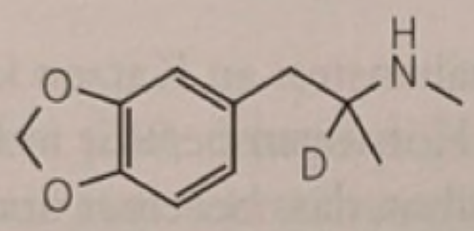
240



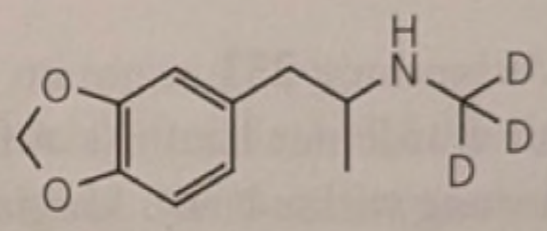
241



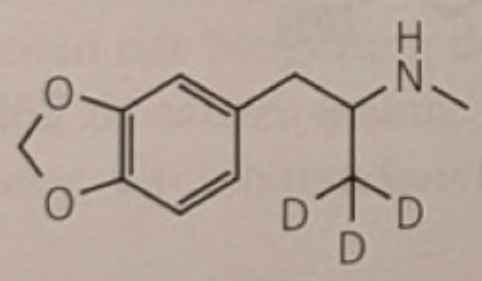
242



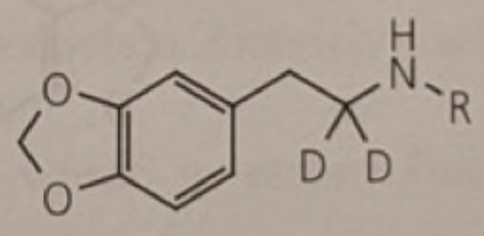
243



244



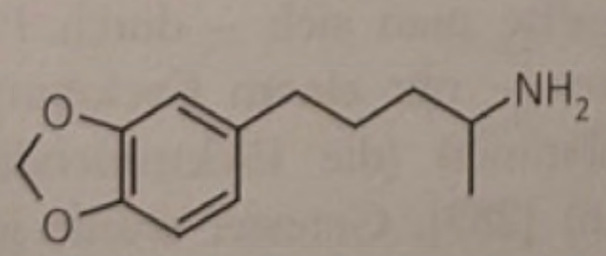
245



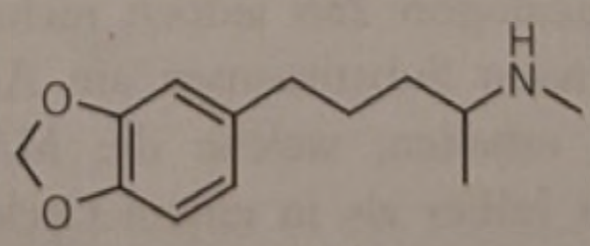
246

7.5.7.5. Verschieben der Aminoposition

Das Verschieben der Aminofunktion verlockte ebenfalls zum Untersuchen. Die beiden Verbindungen **247** und **248** wurden mit MDA (**97**) und MDMA (**1**) verglichen [287] und zeigten in Mäusen eine ähnliche respektive höhere letale Dosis. Verbindung **247** zeigte im Gegensatz zu MDA (**97**) keine Erhöhung der motorischen Aktivität; sie wurde sogar dosisabhängig gesenkt.



247

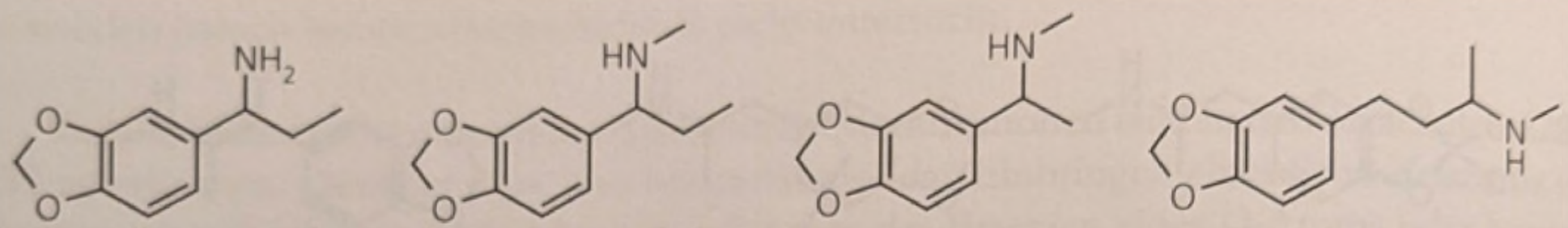


248

Die beiden Benzylamine ALPHA (**249**) und M-ALPHA (**250**) zeigen eine psychotrope Wirkung (**249**: ~140mg; 3h und **250**: ~60mg; 6h) [126]. Dies ist interessant, da eigentlich nahezu alle Phenylalkyamine, die untersucht wurden, eine 2C-Einheit zwischen dem Aryl-

teil und der Aminogruppe tragen (siehe Kapitel 8.5.2). Man hat möglicherweise aufgrund der frühen Erkenntnisse, dass bei hypertonisch wirksamen Substanzen des Phenylalkyltyps der C2-Spacer optimal ist, davon abgesehen, Analoga von Phenethylaminen in Form von Benzylaminen eingehend zu untersuchen (siehe auch Kapitel 8.5.16). So gesehen ist das Wirkstoffdesign der entsprechenden Benzylamine noch lange nicht ausgeschöpft.

Verbindungen **251** und **252** substituierten in MDMA-trainierten Ratten nur partiell [288].



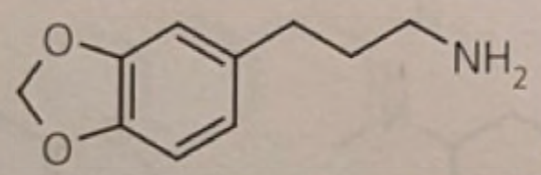
249 ALPHA

250 M-ALPHA

251

252

Verbindung **253** zeigte im Verhaltenstest an Katzen keine nennenswerten Effekte [126]. Weiter wurde der Einfluss auf die Körpertemperatur in Kaninchen bestimmt (die getestete Dosierung wirkte letal). *Shulgin* erwähnt, dass bei einer oralen Dosierung von 200mg lediglich schwache physische sowie psychische Veränderungen während 4h anhielten [126].



253

7.5.7.6. Substituenten an Aromaten

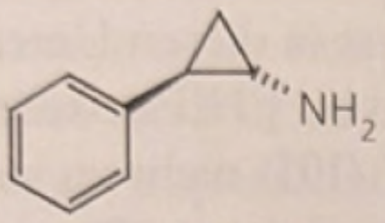
Das Anbringen von Substituenten am Aromaten führt zu trisubstituierten Derivaten, die in den entsprechenden Abschnitten des Kapitels 8 behandelt werden.

7.5.7.7. Modifikationen der Seitenkette

Da Tranylcypromin (**254**) ein potenter MAO-Inhibitor ist (siehe auch Kapitel 3.11), das Cyclobutylanalogon **255** jedoch nicht, erhoffte man sich – durch Einführung von elektronenliefernden Substituenten am Aromaten – mit einem Cyclobutylring dennoch Substanzen zu erhalten, welche die MAO hemmen (die Elektronendichte in einem Cyclopropan ist höher als in einem Cyclobutan) [289]. Getestet wurde jedoch von den Autoren nur das 4-Methoxyderivat, das Cyclobutylderivat **256** ist lediglich synthetisch beschrieben [289].

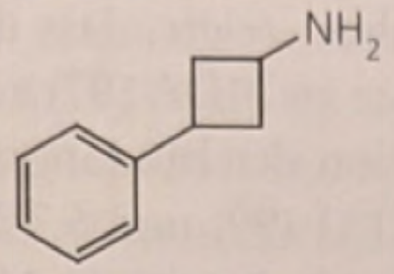
Das dem Tranylcypromin (**254**) analoge 3,4-Methylendioxytranylcypromin (**257**) zeigte interessanterweise eine relative MAO-Inhibition von 60% [129]. 3,4-Dimethoxytranylcypromin (**258**) erwies sich mit einer relativen Stärke von 10% als wesentlich schwächer. Bei der Bestimmung der striatalen dopaminergen Stimulation (durch Betrachtung der Körper-

haltung und des hyperaktiven, stereotypen Verhaltens; i.p., Ratten) erwies sich das *trans*-**257** im Gegensatz zum cisoiden Derivat als aktiv [290].

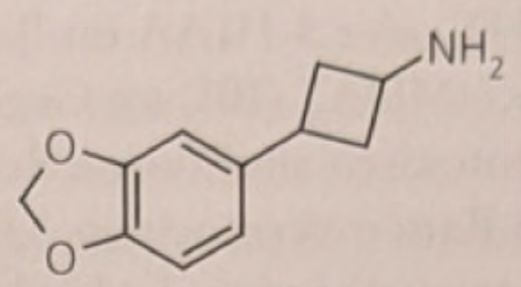


254

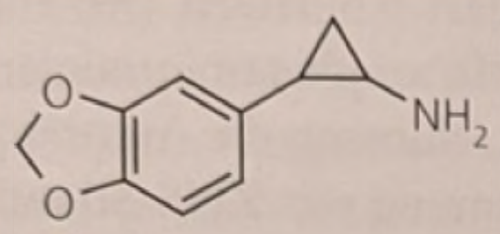
Tranylcypromin



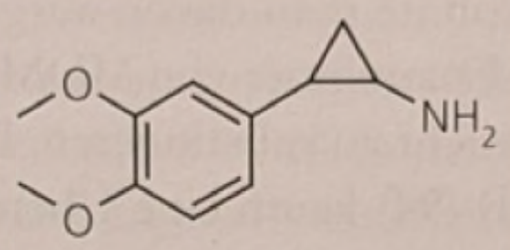
255



256



257

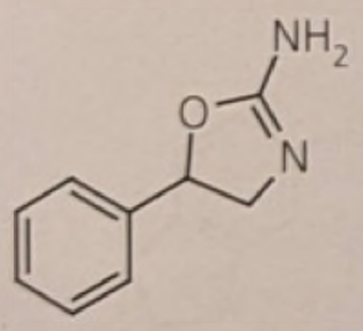


258

Das dem Anorektikum Aminorex (**259**, siehe auch Kapitel 3.12.3) analoge 3,4-Methylendioxyaminorex (**260**) zeigte eine nur eine sehr schwache Senkung der Nahrungsaufnahme von Versuchstieren und wurde diesbezüglich als nahezu inaktiv betitelt [291].

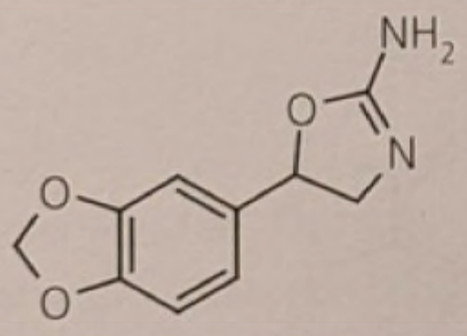
Auch die dem Stimulans Pemolin (**261**, siehe auch Kapitel 3.12.3) analoge Verbindung 3,4-Methylendioxypemolin (**262**) wurde untersucht [292]. Es zeigte sich, dass das Einführen von Alkoxysubstituenten der Steigerung der motorischen Aktivität stark abträglich ist, und so erwies sich auch **262** als nahezu inaktiv.

Das benzannellierte Cyclobutanderivat **263** wurde in einem Patent synthetisch beschrieben [293].

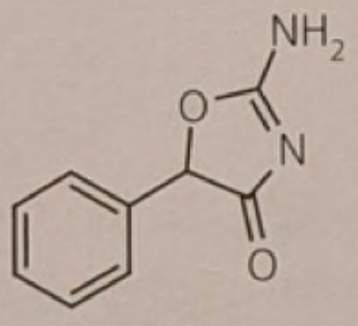


259

Aminorex

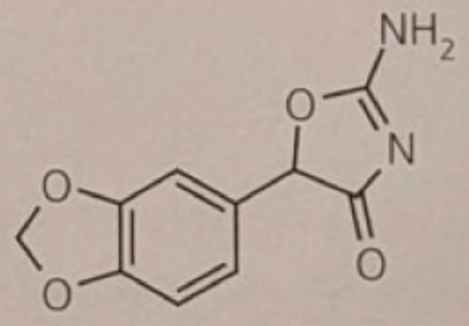


260

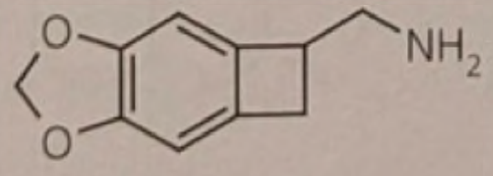


261

Pemolin



262



263

Nachdem man erkannt hatte, dass durch das Fixieren der Seitenkette im Neurotoxin Parachloramphetamin (PCA; **96**, siehe auch Kapitel 6.3.4) die serotonerge neurotoxische Wirkung weitgehend unterdrückt werden konnte (hin zur Substanz 6-Cl-AT; **98**), hoffte man, dieses Prinzip auf das ebenfalls neurotoxische MDA (**97**) und das potenziell neuro-

toxische MDMA (**1**) übertragen zu können (Abb. 19). So synthetisierten und untersuchten *Nichols* und seine Mitarbeiter die Substanzen **99-102** auf ihre biologischen Aktivitäten [294]. Das Bestimmen der Affinitäten zu den Bindungsstellen für [^{3}H]Paroxetin sowie der Mengen an 5-HT oder 5-HIAA im Rattenhirn zeigte, dass die beiden Verbindungen 5,6-MDAI (**99**) und 6,7-MDAT (**101**) im Gegensatz zu MDA (**97**) zumindest in diesen Untersuchungen nicht neurotoxisch sind (keine Reduktion der Bindungsstellen von [^{3}H]Paroxetin). In LSD-trainierten Ratten vermochten 5,6-MDAI (**99**) und 6,7-MDAT (**101**) nicht zu substituieren, hingegen generalisierten die beiden Verbindungen in MDMA-trainierten Ratten. Dabei erwies sich 5,6-MDAI (**99**) als ungefähr äquipotent und 6,7-MDAT (**101**) war mehr als zweimal schwächer. Es sei erwähnt, dass 5,6-MDAI (**99**) kein Chiralitätszentrum aufweist und somit achiral ist; daher könnte man davon ausgehen, dass 5,6-MDAI (**99**) rund halb so potent ist wie das aktivere *S*-Enantiomer von MDMA (**1a**). In amphetamintrainierten Ratten vermochte 5,6-MDAI (**99**) nicht zu substituieren. Daraus schlossen die Autoren, dass 5,6-MDAI (**99**) ähnlich wie MBDB (**94**) kaum eine Übereinstimmung mit ZNS-Stimulanzien wie Amphetamin tragen.

Die beiden Positionsisomere 4,5-MDAI (**100**) und 5,6-MDAT (**102**) vermochten weder in LSD- noch in MDMA-trainierten Ratten zu substituieren.

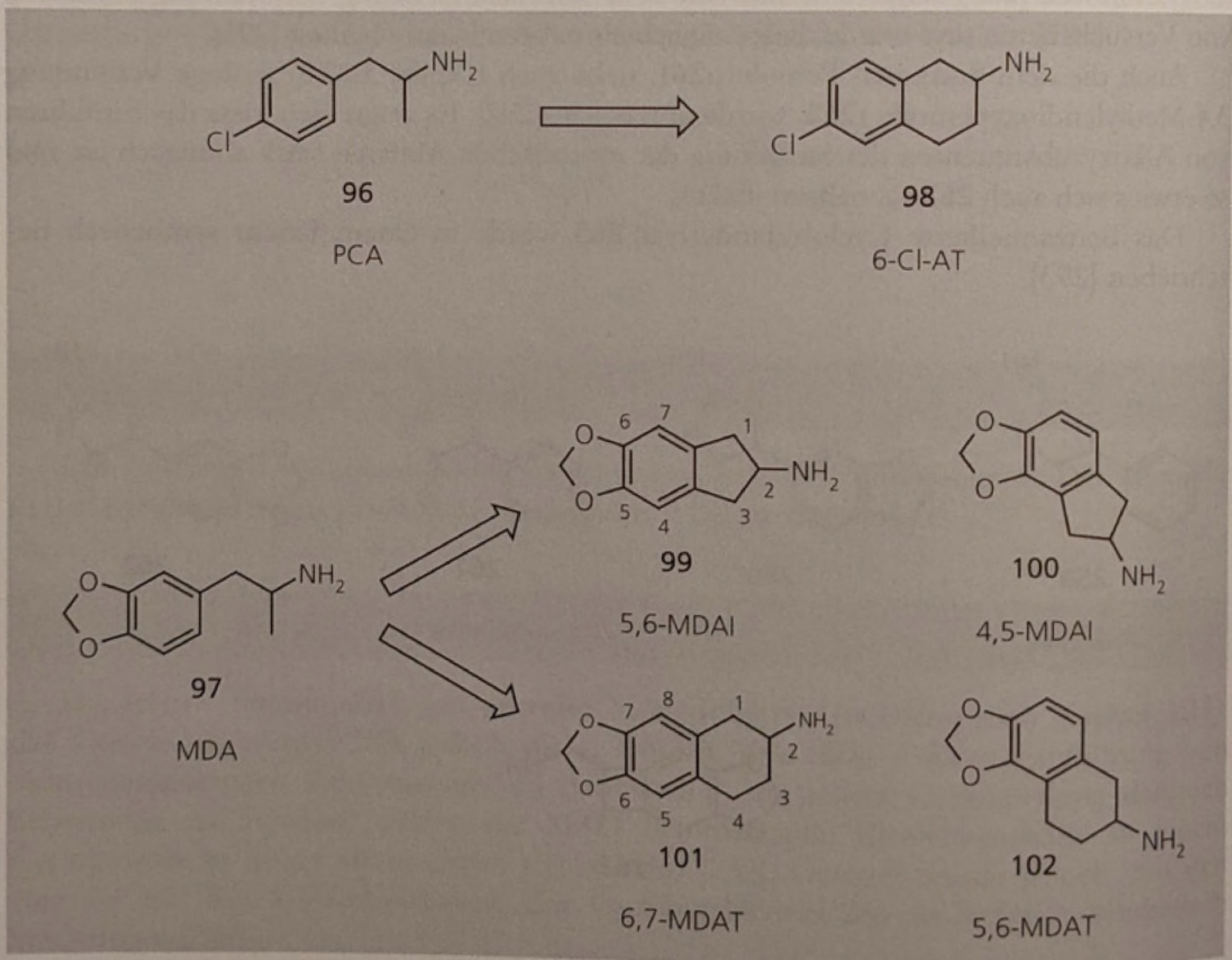
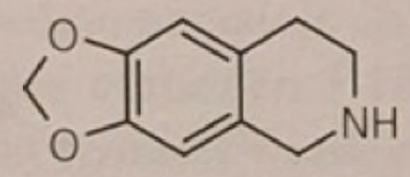


Abb. 19. Durch das Rigidisieren der Seitenkette von PCA (**96**) hin zu 6-Cl-AT (**98**) ging die serotonerge Neurotoxizität weitgehend verloren. Dies ließ sich auch auf MDA (**97**) übertragen, und so erwiesen sich die beiden Derivate **99** und **101** im selben Test als nicht neurotoxisch [294]. Substanzen **100** und **102** wurden aufgrund ihrer Wirklosigkeit in der Drug-Discrimination-Studie nicht weiter geprüft.

Eine weitere Möglichkeit, die Seitenkette an den Phenylring zu binden, stellen die Tetrahydroisochinoline dar. Die Substanz 5,6,7,8-Tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isochinolin (TDIQ; **264**) wurde von *Glennon* et al. sowie *Young* et al. intensiv in Drug-Discrimination-Studien charakterisiert [295-298]. Dabei zeigte sie ein eher merkwürdiges, unerwartetes Resultat. TDIQ (**264**) vermochte nur partiell für MDMA (**1**) zu substituieren, und umgekehrt generalisierte MDMA nur partiell in mit TDIQ (**264**) trainierten Ratten. Weiter vermochte TDIQ (**264**) weder für Amphetamin, PMMA (Paramethoxymethamphetamin; **89**), Methylphenidat, Ephedrin (partiell), noch DOM (**88**) zu substituieren. Erstaunlicherweise substituierte TDIQ (**264**) komplett für Cocain. Diese Studien ließen vermuten, dass TDIQ (**264**) eine neue Klasse von Phenylalkylaminen mit einzigartigen Stimuluseffekten repräsentiert. Weiter konnte TDIQ (**264**) die motorische Aktivität in Versuchstieren nicht erhöhen.

Die putative α_2-adrenerge Substanz **264** zeigte weiter eine potente Hemmung des Hungergefühls (Mäuse) [298]. Im Vergleich zum Anorektikum Fenfluramin (siehe Kapitel 6.2) erwies sich TDIQ (**264**) je nach Bedingungen von äquipotent bis dreimal so potent. Die monoaminfreisetzenden Eigenschaften unterschieden sich jedoch deutlich von Fenfluramin. TDIQ (**264**) war kaum fähig, Monoamine freizusetzen. Daraus erhoffen sich die Forscher ein günstiges pharmakologisches Profil für diese Substanz (z.B. als Antiadipositum).

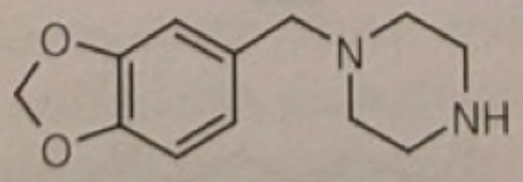
TDIQ (**264**) konnte sich in Mäusen als Anxiolytikum behaupten und zeigte dabei kaum Nebenwirkungen auf den Blutdruck und die Herzfrequenz bei i.v. Dosierungen von bis zu 10mg/kg [297]. TDIQ (**264**) könnte sich demnach als struktureller Lead für neuartige Wirkstoffe zur Behandlung der erwähnten Indikationen eignen.



264

TDIQ

Da in letzter Zeit vermehrt Substanzen des Benzyl- und Phenylpiperazintyps zu rekreationalen und psychonautischen Zwecken verwendet wurden, stellt sich unweigerlich die Frage nach der Wirkung von 1-Piperonylpiperazin (MDBZP; **265**). Dieser Substanzklasse sollte allgemein eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden, denn wie Recherchen im Internet zeigen, scheint die Experimentierfreudigkeit von Konsumenten damit relativ ausgeprägt zu sein. Ein Grund hierfür dürfte einerseits die zunehmend erschwerte Erhältlichkeit illegaler Substanzen wie MDMA sein, andererseits sind gegenwärtig mehr als 50 am Phenylring substituierte 1-Phenylpiperazine kommerziell und kostengünstig erhältlich (andere, populärere Phenyl- und Benzylpiperazine sind im Kapitel 3.12.4.2 ausführlich beschrieben).



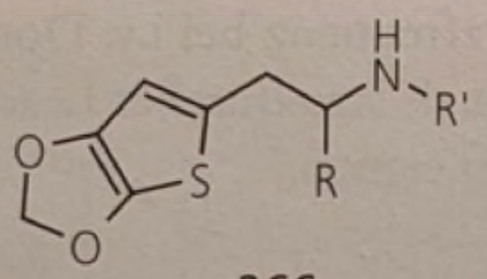
265

MDBzP (MDBP)

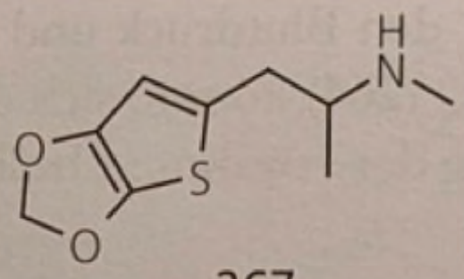
Gegenwärtig existieren nur wenig biologische Daten zur Pharmakologie und Toxikologie. Anfang der 1990er Jahre entdeckte man eine gewisse neuroprotektive Wirkung (cerebraler Cortex der Ratte) von MDBZP (**265**) gegenüber zuvor verabreichtem MDMA (**1**) [299]. Weiter erwies sich MDBZP (**265**) als schwacher Inhibitor für die [^{3}H]5-HT Aufnahme. *Staack* et al. präsentierten metabolische Pfade in der Ratte [300]. Es existieren nur spärliche Informationen zur Wirkung im Menschen. Demzufolge wirkt MDBZP (**265**) erst in höheren Dosierungen von einigen 100mg und lediglich schwach stimulierend [259].

7.5.7.8. Ersatz der Aryleinheit

Wie schon des Öfteren beobachtet, eignet sich die Thiopheneinheit manchmal als Bioisoster für eine Benzoleinheit (siehe auch Kapitel 4.3 sowie Exkurs über die Bioisosterie). So entstand die Idee, Substanzen wie **266** und **267** zu untersuchen [301, 302]; allerdings misslang deren Synthese bis heute. Gründe hierfür könnten in der elektronenreichen Struktur liegen, welche die Substanzen (oder eine synthetische Vorstufe) sehr instabil werden lässt.



266

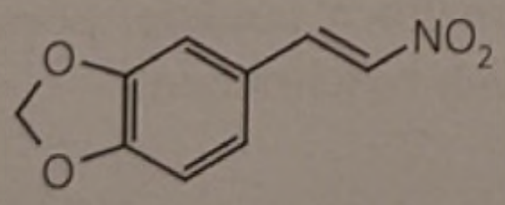


267

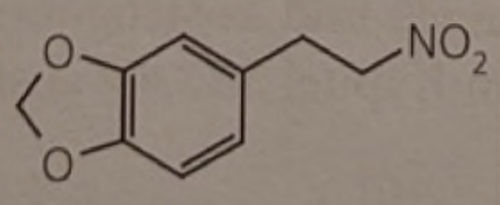
4,5-MDTHMAP

7.5.7.9. Diverses

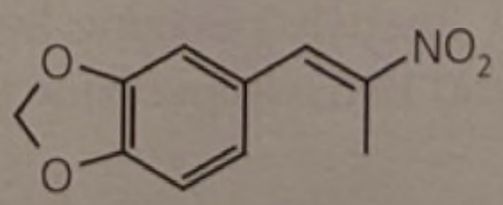
Die folgenden Substanzen **268**-**275** wurden als Synthese-Nebenprodukte in Ecstasy-Strassenproben gefunden und auf ihre Interaktion mit dem Monoaminsystem getestet [303]. Die beiden Substanzen **274** und **275** zeigten dabei eine Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen (DA, NE, 5-HT) im tiefen mikromolaren Bereich, vergleichbar mit MDMA (**1**). Im Vergleich zu MDMA wies **274** eine mehr als 10-mal schwächere Fähigkeit auf, das Transportersubstrat [^{3}H]MPP$^+$ vom NET und SERT freizusetzen. Am DAT war die Verbindung **274** inaktiv. Die Substanz **275** zeigte keine freisetzenden Eigenschaften.



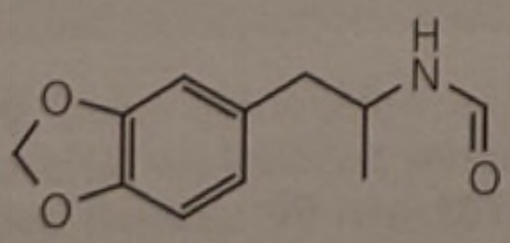
268



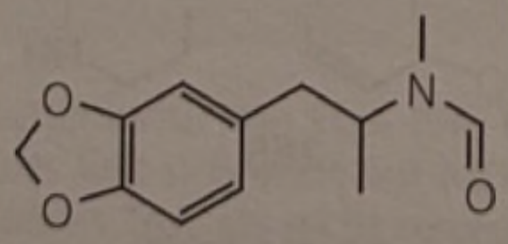
269



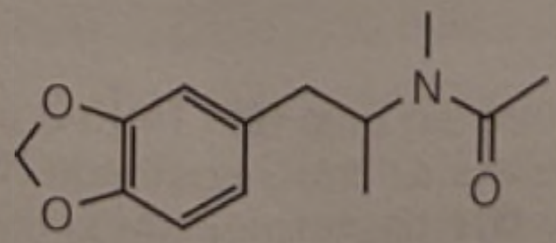
270



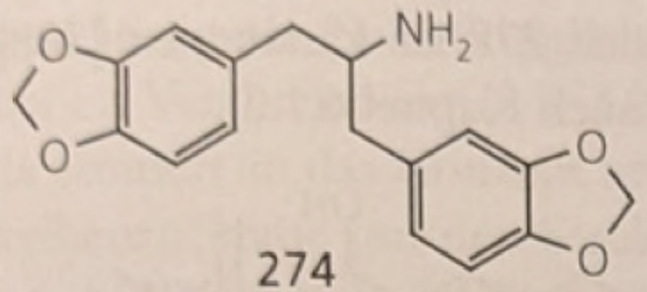
271



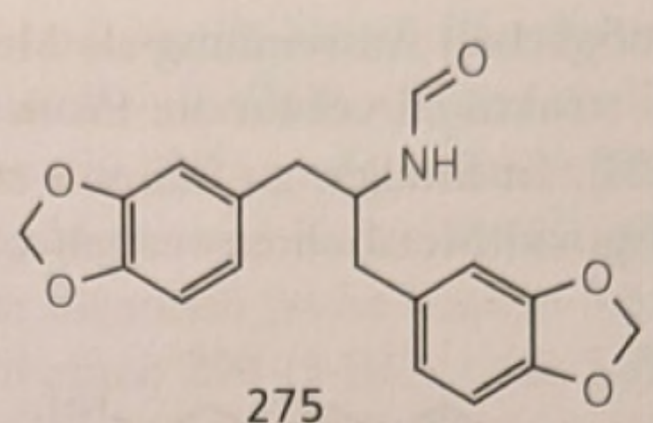
272



273



274

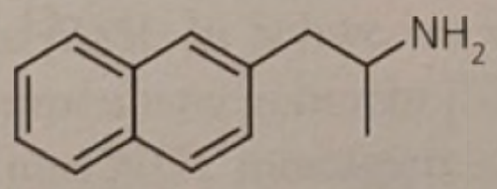


275

7.5.8. Sonstige 3,4-disubstituierte Arylalkylamine

In einer umfangreichen Studie untersuchte *Van der Schoot* et al. den Einfluss von Substanzen auf die Lokomotion (i.p. Mäuse; Referenzsubstanz: Amphetamin; 1.0mg/kg) und bezeichnet 2-NAP (**276**) als inaktiv [53]. *Glennon* et al. bestätigten dies, und in einer Diskriminationsstudie (Ratten) vermochte 2-NAP (**276**) nicht für (+)-*S*-Amphetamin (1.0mg/kg) zu substituieren [304]. Später identifizierten *Rothman* et al. 2-NAP (**276**; von ihnen als PAL-287 benannt) als potentes Substrat der Monoamintransporter [330]. Ihre *In-vitro*-Studien zeigten, dass 2-NAP (**276**) extrazelluläres Dopamin (DA, EC_{50}= 12.6nM), Serotonin (5-HT, EC_{50}= 3.4nM) und Norepinephrin (NE, EC_{50}= 11.1nM) zu erhöhen vermag. Weiter weist 2-NAP (**276**) Affinitäten zu den 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren auf (EC_{50}= 466nM, 40nM (voller Agonist) und 2.3nM (partieller Agonist)) [330]. Im Gegensatz zu MDMA (Kapitel 7.5.6.3) oder Methamphetamin (Kapitel 3.1) vermochte 2-NAP (**276**) keine langanhaltende Erschöpfung des corticalen 5-HT zu erzeugen. Die Selbstverabreichung in Affen, die zuvor mit Cocain trainiert wurden, konnte durch 2-NAP (**276**) unterbrochen werden, ohne dass 2-NAP (**276**) selbst zur Suchterzeugung führte. Diese Art von Wirkstoff könnte möglicherweise ein Ansatz zur Behandlung von Cocain- und Alkoholabhängigkeit sein [331]. Weiter wurde erwähnt, dass DA/5-HT-freisetzende Substanzen das Potenzial zur Behandlung von Depressionen, Fettleibigkeit oder Aufmerksamkeitsdefizitstörungen tragen. Bei der klinischen Prüfung müsste durch die hohe agonistische Affinität am 5-HT_{2B}-Rezeptor peinlichst auf mögliche Herzklappenveränderungen geachtet werden, da dieser Rezeptortyp ein sogenanntes Antitarget darstellt (siehe auch Exkurs Anorektika).

Verschiedene *N*-alkylierte Naphthylalkylamine zeigten eine lokalanästhesierende Wirkung [305, 306].

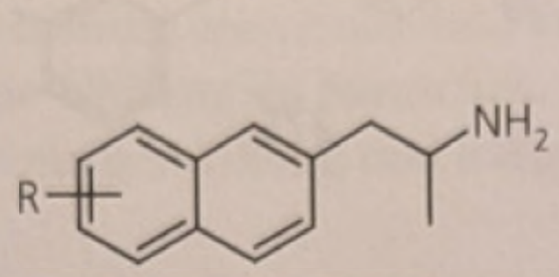


276

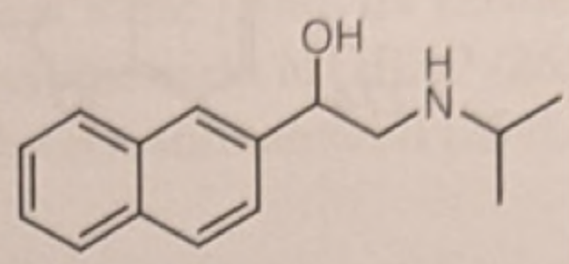
2-NAP

Strukturen des Typs **277** wurden in einem Patent erwähnt und sollten zur Behandlung von Glaucoma dienen [307]. Man hofft durch geringfügige strukturelle Modifikationen die Hirngängigkeit zu senken, jedoch die zur Regulierung des intraokularen Drucks erforderliche hohe Affinität an 5-HT_2-Rezeptoren aufrechtzuerhalten (Zur Erinnerung: Die agonistische Aktivierung von 5-HT_2-Rezeptoren im Gehirn, im speziellen 5-HT_{2A}, wird als primärer Wirkmechanismus von psychedelischen Phenylalkylaminen betrachtet. Dies muss in Anbe-

tracht einer möglichen Anwendung als Medikament bei Glaucoma ausgeschlossen werden können). Das strukturell verwandte Pronethalol (**278**) zeigt eine Blockierung β-adrenerger Rezeptoren [24]. In Studien an Mäusen erwies sich **278** als karzinogen [308]. Es wurden Naphthalen-Epoxid-Metaboliten vermutet (siehe auch Kapitel 6.1.2).



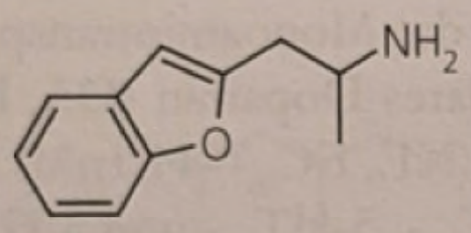
277



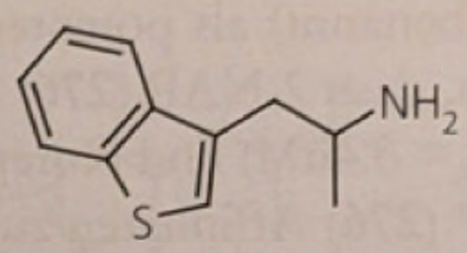
278

Pronethalol

In einer Reihe von Heteroarylisopropylaminen, die als MAO-Inhibitoren getestet wurden, traten auch die beiden Verbindungen **279** und **280** auf [284]. Das Benzofurylderivat **279** zeigte eine hohe Selektivität von MAO-A (IC_{50}=0.8μM) gegenüber MAO-B (IC_{50}>100μM).

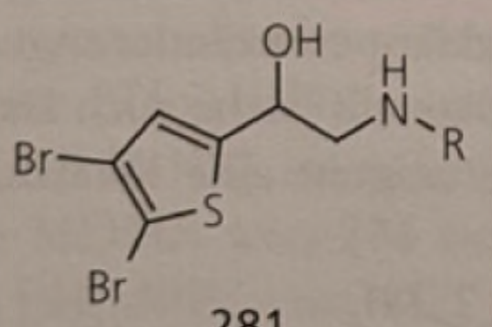


279

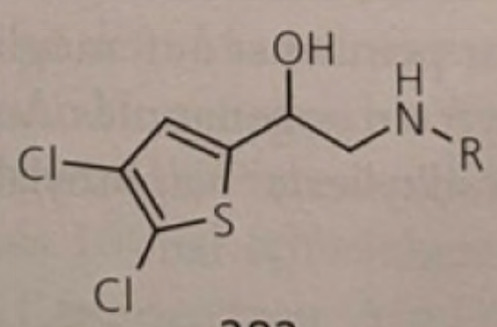


280

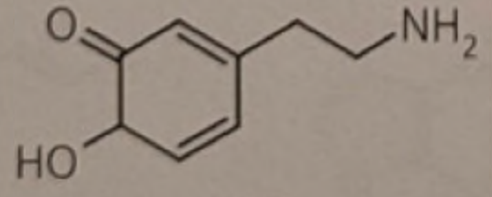
Mit den Thiophenderivaten **281** und **282** erhielt man Substanzen mit blockierenden Eigenschaften an β-adrenergen Rezeptoren [309, 310]. Die beiden chinoiden Strukturen **283** und **284** wurden im Zusammenhang mit oxidativem Stress diskutiert [311]. Benzimidazole und Benzotriazole des Typs **285** sowie **286** dienten als heterocyclische Dopaminliganden [312, 313]. Bestimmt wurden die Affinitäten und Selektivität an D_1- und D_2-Rezeptoren.



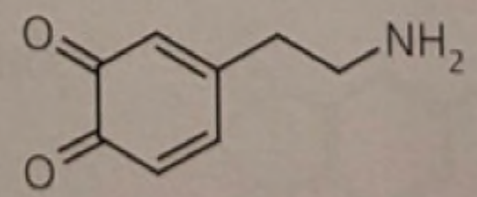
281



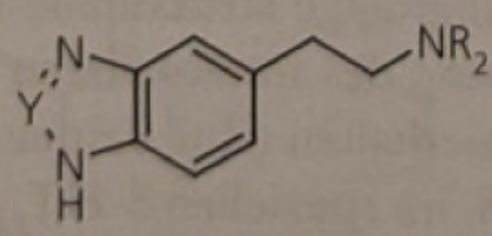
282



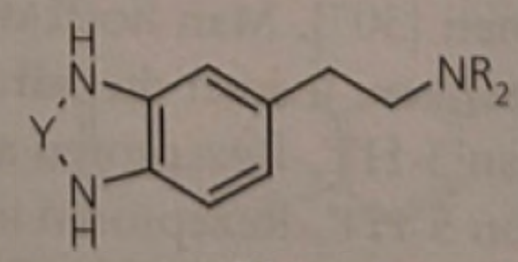
283



284



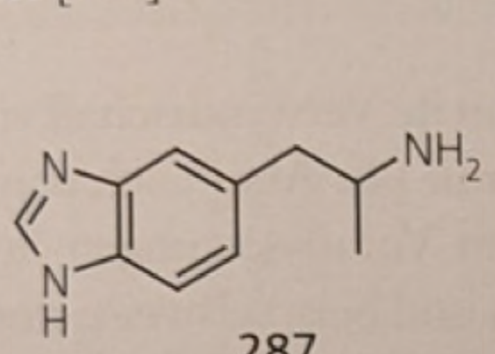
285



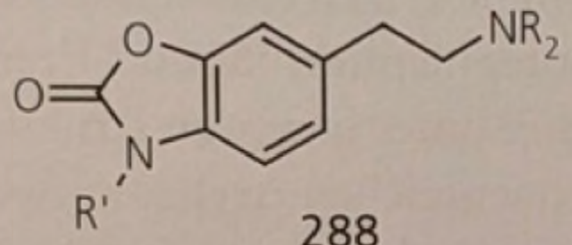
286

Die Effekte des Benzimidazols **287** auf die Catecholamin-Levels (Rattenhirn und -Herz) sind von *Zenker* et al. beschrieben [314]. Benzoxazolinone (**288**) wurden als Wirkstoffe zur Behandlung von Insomnia (Schlaflosigkeit) untersucht [315] und patentiert [316]. Bityramin (**289**) zeigte bei i.v. Verabreichung (0.5–3.0mg/kg; Hund und Katze) eine hypertensive Wirkung [317]. Es erinnert an das Konzept bivalenter Liganden (siehe Kapitel 8.5.28).

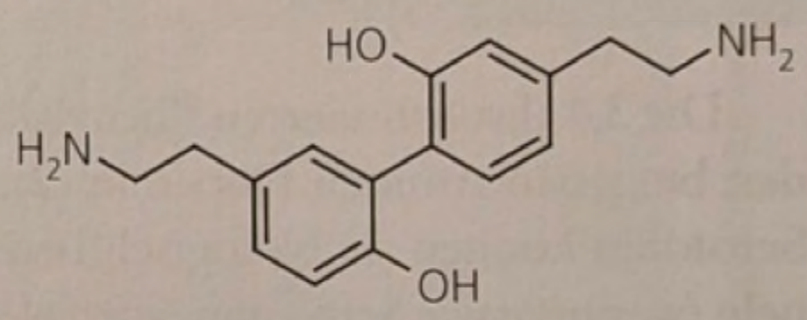
Aminoalkylbenzofurane mit den Strukturelementen **290** (5-BFA oder 5-APB) und **291** (6-BFA oder 6-APB) sind als 5-HT_{2C}-Agonisten patentiert [318]. Positionsisomere, Aryl- oder Seitenkettensubstitutionen, Ringformationen etc. sind mit einbezogen. Die Substanzen sollen zur Behandlung zahlreicher ZNS-Störungen dienen, im Speziellen wurden jedoch die Regulierung der Nahrungsaufnahme erwähnt (via agonistische Aktivierung des 5-HT_{2C}-Rezeptors, siehe Exkurs Anorektika). Im Internet wurde **291** unter dem Namen „Benzo Fury" zu Rauschzwecken angeboten, und mindestens ein letaler Zwischenfall wurde vermutet [334].



287

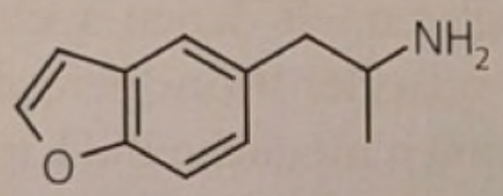


288



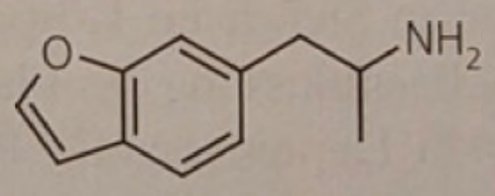
289

Bityramin



290

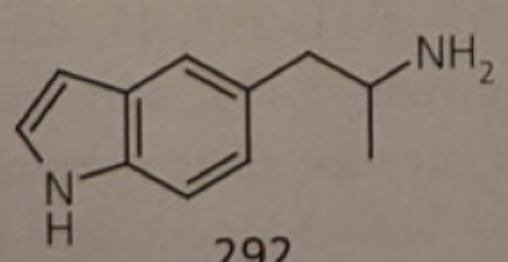
5-APB



291

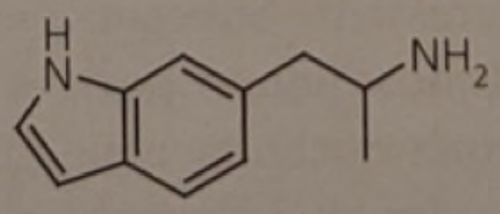
6-APB

Die beiden Indol-Derivate **292** (5-APIN; auch 5-API; 5-IT) und **293** (6-APIN; auch 6-API; 6-IT) wurden im Jahr 1962 zusammen mit weiteren Indol-Positionsisomeren von *Hofmann* und *Troxler* patentiert [319]. Die Autoren erwähnten für diese Substanzklasse Effekte wie Mydriasis (Maus), Hyperthermie (Kaninchen) und auch die Fähigkeit der Substanzen, Catecholamine freizusetzen sowie die Monoaminoxidase zu hemmen. *Shulgin* erwähnt in *TiHKAL*, dass von allen Positionsisomeren nur 5-APIN (**292**) zentral aktiv ist: Bei 20mg wirkt es während etwa 12h stimulierend, begleitet von erhöhter Herzfrequenz, Anorexie, Diurese und leichter Hyperthermie [258]. In Schweden wurden im Jahr 2012 mehrere Todesfälle mit 5-APIN (**292**) in Zusammenhang gebracht [336]. Dass 5-APIN (**292**) stärker mit den Monoamintransportern DAT und NET interagiert als 6-APIN (**293**), konnten *Trachsel*, *Setola* und *Roth* zumindest in einem kompetitiven Assay beleuchten (Tabelle 4) [320]. So zeigte 5-APIN (**292**) zum DAT und NET eine mäßige und am SERT keine Affinität. Das Positionsisomer 6-APIN (**293**) zeigte in diesem Assay zum DAT keine, zum NET nur wenig und zum SERT mäßige Affinität.



292

5-APIN



293

6-APIN

Tabelle 4. Radioligand Competition assay. K_i-Werte von Amphetaminderivaten in der Hemmung des Bindens von [^{3}H]WIN-35428, [^{3}H]Nisoxetin und [^{3}H]Citalopram, am DAT, NET und SERT, respektive [320].

Substanz	DAT K_i, nM	NET K_i, nM	SERT K_i, nM
MDMA (**1**)[a)]	>10000[b)]	>10000	>10000
5-APIN (**292**)	857	1561	>10000
6-APIN (**293**)	>10000	7126	2747

a) Daten aus [321]; die Werte für das *N*-unsubstituierte Analogon MDA (**97**) sind nicht bekannt. b) mit [^{3}H]GBR 12935 geprüft.

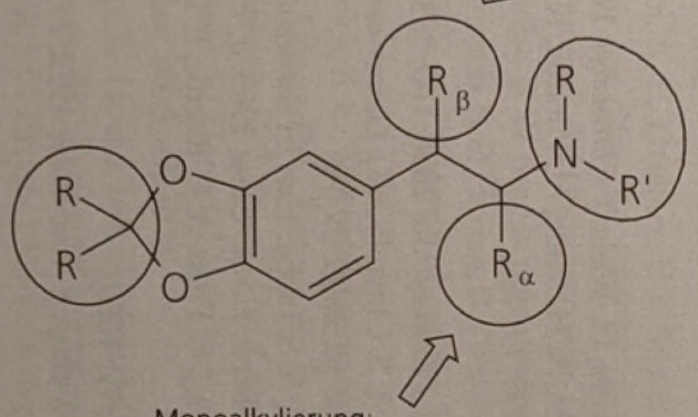
Zusammenfassung

Die 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine zeigen eine starke strukturelle Verwandtschaft zu den biogenen Aminen Dopamin (**2**), Norepinephrin (**5**) und Epinephrin (**4**). Aber auch dem Serotonin können sie biologisch betrachtet unter gewissen strukturellen Voraussetzungen ähneln (wenn sie wie Serotonin einen elektronenreichen Arylteil aufweisen und beispielsweise eine Methylendioxy-Einheit tragen), so dass sie mit dem Serotonintransporter interagieren können. So entstanden, geleitet von Strukturen wie z. B. Dopamin oder Epinephrin, sehr viele effektive Wirkstoffe, die mit diversen Stellen im Körper interagieren, an denen auch die natürlichen biogenen Amine wirken. Beeinflussung des Blutdrucks oder der Bronchien, aber auch Krankheiten wie *Parkinson*, ADHS, Depression oder PTSD können mögliche Indikationen darstellen.

Die vermutlich am intensivsten untersuchte synthetische Substanz unter den 3,4-disubstituierten Phenethylaminen ist MDMA (**1**; Ecstasy). Innerhalb der letzten knapp 30 Jahre ist eine enorme Vielzahl an Publikationen zu seinen biologischen Wirkungen erschienen, die so detailliert Daten liefert wie wohl zu keiner anderen Substanz auf dem pharmazeutischen Markt. Es ist doch erstaunlich und einen Gedankengang wert, dass zu einer einzigen Substanz – MDMA – täglich rund eine Publikation erscheint. Obwohl es – aus Tierstudien, die meist viel zu hohe Dosierungen anwendeten und deren Übertragbarkeit auf den Menschen in Frage zu stellen ist – Hinweise auf neurotoxische Wirkungen sowie weitere akute Nebenwirkungen gibt, und einige Forschungsgruppen MDMA als äußerst gefährlich und schädlich darzustellen versuch(t)en, erkennt man eine Kehrtwende. Man versucht, sich die positiven psychologischen Eigenschaften dieser vielerorts verteufelten Substanz wissenschaftlich zunutze zu machen. Erste klinische Studien zur Erprobung von MDMA in der Behandlung von psychologischen Störungen, wie beispielsweise chronischen posttraumatischen Belastungsstörungen sind im Gange, und erste Erfolge sind zu verzeichnen. Es existieren dutzende Abkömmlinge von MDMA, und doch zeigt keiner davon die gleichen einzigartigen psychologischen Effekte auf den Konsumenten/Patienten. Wie so oft scheint auch hier das angemessene Dosieren und die Frequenz nicht nur bei den Versuchstieren, sondern auch beim Menschen entscheidend für die Nebenwirkungen und die erfolgreiche Nutzung des Potenzials dieser Substanz zu sein.

Eine weitere interessante Substanz stellt 1-NAP (PAL-287; **44**) dar. Sie ist ein potentes Substrat an den Monoamintransportern und vermag 5-HT, DA und NE freizusetzen. Durch das Fehlen einer Suchterzeugung und das günstige pharmakologische Profil könnte sie entweder selbst oder als Leitstruktur analoger Verbindungen zur Behandlung diverser Krankheiten wie Cocain- oder Alkoholabhängigkeit und weiteren neurologischen Störungen dienen.

Anschließend eine vereinfachte grafische Darstellung der strukturellen Modifikation und den Auswirkungen bei den 3,4-disubstituierten Phenylalkylaminen (Abb. 20). Gezeigt wird dies primär an den 3,4-Methylendioxyphenylalkylaminen, der bedeutsamsten Untergruppe.



Alkylierung:
nur sehr spärlich untersucht

Heteroatome:
- Keton hält die *In-vivo*-Aktivitäten größtenteils aufrecht
- Methoxy wird toleriert, jedoch Hinweise auf kardiovaskuläre Effekte

Alkylierung:
- Monomethyl: schwächere *In-vitro*- und *In-vivo*-Effekte
- Dimethyl: Wirkverlust

Difluorierung:
- Spärlich untersucht, Verlust der akuten psychoaktiven Effekte

Ringerweiterung:
- Allgemeine Abschwächung bis hin zum kompletten Verlust der Aktivitäten (neuronale und Humanpotenz)

Ringöffnung:
- Dimethoxyderivate sind im Mensch und Tier inaktiv

Monoalkylierung:
Monoaminfreisetzung:
- 5-HT: Me ~ Et
- DA: Me >> Et

Humanpotenz:
- R_α=H -> inaktiv; Me > Et >> Pr.
- Stimulierende Eigenschaften nehmen mit zunehmender Größe ab
- Falls R_β = Keto und ein N-Pyrrolidinyl vorhanden, führen R_α ~ Pr (und weitere) zu starken Stimulanzien

Dialkylierung:
Monoamin-Freisetzung:
- α,α-Dimethyl bewirkt keine Freisetzung von 5-HT

Humanpotenz:
- α,α-Dimethyl senkt die Humanpotenz

Alkylierung:
Monoaminfreisetzung:
- 5-HT: NH_2 < Me
- DA: NH_2 > Me
- NE: NH_2 ~ Me

Hemmung der Monoaminaufnahme:
- 5-HT: NH_2 ~ Me
- DA: NH_2 > Me
- NE: NH_2 ~ Me

Humanpotenz:
- NH_2 > Me > Et; Pr und größer: inaktiv.
- Dimethyl: inaktiv.
- Falls R_β = Keto und R_α ~ Pr: ein Pyrrolidin führt zu starken Stimulanzien

Abb. 20. Strukturelle Modifikationen an 3,4-Methylendioxyphenylalkylaminen und ihre Folgen bezüglich Human(psycho)pharmakologie und Neuropharmakologie.

Literatur

[1] S. K. Sikdar. *Resonance* **2001**, *July*, 42.
[2] K. Radad, G. Gille, W. D. Rausch. *Pharmacol. Reports* **2005**, *57*, 701.
[3] J. A. Girault, P. Greengard. *Arch. Neurol.* **2004**, *61*, 641.
[4] C. A. Marsden. *Brit. J. Pharm.* **2006**, *147*, S136.
[5] G. Di Chiara, V. Bassareo. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 69.
[6] K. A. Neve, J. K. Seamans, H. Trantham-Davidson. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* **2004**, *24*, 165.
[7] H. D. Foster, A. Hoffer. *Med. Hypotheses* **2004**, *62*, 415.
[8] E. M. Tunbridge, D. M. Bannerman, T. Sharp, P. J. Harrison. *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 5331.
[9] B. Mravec. *Physiol. Res.* **2005**.
[10] H. Herdon, S. R. Nahorski. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1987**, *335*, 238.
[11] R. D. Hoeldtke, P. L. Stetson. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **1980**, *51*, 810.
[12] J. M. Perel, D. K. Dawson, P. G. Dayton, L. I. Goldberg. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 714.
[13] J. S. Fowler, A. P. Wolf, D. R. Christman, R. R. MacGregor, A. Ansari, H. Atkins. *Radiopharm.* **1975**, 196.
[14] K. H. Byington. *Life Sci.* **1987**, *40*, 2091.
[15] K. H. Byington. *Life Sci.* **1993**, *53*, 749.
[16] N. T. Buu. *J. Neurochem.* **1985**, *45*, 470.
[17] T. Yamamoto, A. Yamatodani, M. Nishimura, H. Wada. *J. Chromatogr.* **1985**, *342*, 261.
[18] M. Minami, M. Terado, M. Kudo, T. Endo, N. Hamaue, M. Hirafuji, K. Ohno, S. Itoh, I. Yoshizawa, H. S. Parvez. *Biogen. Amines* **1995**, *11*, 487.
[19] J. Zhou. *Drugs Future* **2004**, *29*, 1235.
[20] O. E. Brodde, H. Bruck, K. Leineweber. *J. Pharmacol. Sci.* **2006**, *100*, 323.
[21] S. O'Mahony, T. G. Dinan, P. W. Keeling, A. S. Chua. *World J. Gastroenterol.* **2006**, *12*, 2681.
[22] B. Kobilka, G. F. Schertler. *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29*, 79.
[23] P. Skolnick, P. Popik, A. Janowsky, B. Beer, A. S. Lippa. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 99.
[24] H. Corrodi, H. Persson, A. Carlsson, J. Roberts. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 751.
[25] D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, P. Toon. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 674.
[26] S. Rachlin, J. Enemark. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 1089.
[27] W. B. Lutz, C. R. Creveling, J. W. Daly, B. Witkop. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 795.
[28] J. M. S. Pearce. *J. Neurology* **2002**, *249*, 1749.
[29] R. W. Fuller. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1982**, *22*, 31.
[30] E. Mutschler. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh: Stuttgart, 1997.
[31] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[32] A. Ravina, P. Maignan. *Therapie* **1953**, *8*, 224.
[33] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert, Jr., M. B. Noel. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.
[34] A. T. Shulgin. *Nature* **1969**, *221*, 537.
[35] A. T. Shulgin. *Lloydia* **1973**, *36*, 46.
[36] H. F. Hardman, C. O. Haavik, M. H. Seevers. *Tox. Appl. Pharm.* **1973**, *25*, 299.
[37] U. Braun, G. Braun, P. Jacob, 3rd, D. E. Nichols, A. T. Shulgin. *NIDA Res. Monogr.* **1978**, *22*, 27.

[38] A. A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. First Edition ed.; Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[39] J. Lundstrom, S. Agurell. *J. Chromatogr.* **1968**, *36*, 105.
[40] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson. *J. Med. Chem.* **1980**, 294.
[41] S. Kölliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[42] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Alabama J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[43] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[44] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 109.
[45] M. Shannon, G. Battaglia, R. A. Glennon, M. Titeler. *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *102*, 23.
[46] M. C. Scorza, C. Carrau, R. Silveira, G. Zapata-Torres, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *54*, 1361.
[47] R. W. Fuller, J. Mills, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
[48] C. Hansch, W. R. Glave. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 112.
[49] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[50] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[51] O. Mekenyan, C. Mercier, D. Bonchev, J. E. Dubois. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 811.
[52] F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 896.
[53] J. B. Van der Schoot, E. J. Ariens, J. Van Rossum, J. A. Hurkmanns. *Arzneim. Forsch.* **1962**, *12*, 902.
[54] J. H. Biel, A. E. Drukker, T. F. Mitchell, E. P. Sprengeler, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, A. Horita. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2805.
[55] R. M. Pinder, R. W. Brimblecombe, D. M. Green. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 322.
[56] R. W. Fuller, B. W. Roush. *J. Int. Biochem.* **1972**, *3*, 225.
[57] M. P. Johnson, S. P. Frescas, R. Oberlender, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1662.
[58] D. E. Nichols, D. Marona-Lewicka, X. Huang, M. P. Johnson. *Drug Des. Discov.* **1993**, *9*, 299.
[59] G. Rudnick, S. C. Wall. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 271.
[60] F. A. B. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, M. P. Rich, Skeels, K. J. Tutt. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[61] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[62] W. Haap, W. Hoelzl. Use of phenylethylamine derivatives for the antimicrobial treatment of surfaces. WO2001062082, 2001.
[63] S. Agurell, J. G. Bruhn, J. Lundstrom, U. Svensson. *Lloydia* **1971**, *34*, 183.
[64] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, D. Leming-Doot, J. A. Rosecrans. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 990.
[65] K. K. Midha, J. K. Cooper, K. Bailey, J. W. Hubbard. *Xenobiotica* **1981**, *11*, 137.
[66] J. Lundstrom, S. Agurell. *Acta Pharm. Suecica* **1970**, *7*, 247.
[67] H. K. Lim, R. L. Foltz. *Chem. Res. Toxicol.* **1988**, *1*, 370.
[68] H. J. Helmlin, K. Bracher, D. Bourquin, D. Vonlanthen, R. Brenneisen. *J. Anal. Toxicol.* **1996**, *20*, 432.
[69] N. Pizarro, M. Farre, M. Pujadas, A. M. Peiro, P. N. Roset, J. Joglar, R. de la Torre. *Drug Metab. Dispos.* **2004**, *32*, 1001.
[70] M. A. Colombini, A. Burger. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 692.
[71] F. Claudi, M. Cardellini, G. M. Cingolani, A. Piergentili, G. Peruzzi, W. Balduini. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2408.
[72] R. A. Glennon, J. D. McKenney, R. A. Lyon, M. Titeler. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 194.

[73] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 370.
[74] G. Kloss, M. Leven. *Eur. J. Nucl. Med.* **1979**, *4*, 179.
[75] R. P. Gregson, R. R. Lohr, J. F. Marwood, R. J. Quinn. *Experientia* **1981**, *37*, 493.
[76] M. T. Spoerlein, C. VanderWende. *Life Sci.* **1967**, *6*, 2029.
[77] J. N. Bidard, L. Cronenberger. *Comptes Rendus des Séances de l'Academie des Sciences, Serie D: Sciences Naturelles* **1977**, *284*, 389.
[78] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[79] P. N. Patil, J. B. LaPidus, A. Tye. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1967**, *155*, 1.
[80] D. Palm, W. Langeneckert, P. Holtz. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1967**, *258*, 128.
[81] B. Wilffert, M. A. Gouw, P. B. Timmermans, P. A. van Zwieten. *Pharmacology* **1983**, *27*, 140.
[82] H. Kilbinger, R. Lindmar, K. Loffelholz, E. Muscholl, P. N. Patil. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1971**, *217*, 234.
[83] M. Johnson, I. Elayan, G. R. Hanson, R. L. Foltz, J. W. Gibb, H. K. Lim. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **1992**, *261*, 447.
[84] J. G. Cannon, Z. Perez, J. P. Long, D. B. Rusterholz, J. R. Flynn, B. Costall, D. H. Fortune, R. J. Naylor. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 901.
[85] M. Segura, J. Ortuno, M. Farre, J. A. McLure, M. Pujadas, N. Pizarro, A. Llebaria, J. Joglar, P. N. Roset, J. Segura, R. de La Torre. *Chem. Res. Tox.* **2001**, *14*, 1203.
[86] I. Escobedo, E. O'Shea, L. Orio, V. Sanchez, M. Segura, R. de la Torre, M. Farre, A. R. Green, M. I. Colado. *Brit. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 231.
[87] F. Ferrari, F. Claudi. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 131.
[88] A. Carlsson, M. Lindqvist, J. Wysokowski, H. Corrodi, U. Junggren. *Acta Pharm. Suecica* **1970**, *7*, 292.
[89] J. B. Lassen. *Psychopharmacology* **1977**, *54*, 153.
[90] L. J. Buus. *Psychopharmacologia* **1975**, *43*, 25.
[91] A. V. Christensen, B. Fjalland, V. Pedersen, P. Danneskiold-Samsoe, O. Svendsen. *Eur. J. Pharmacol.* **1977**, *41*, 153.
[92] P. C. Waldmeier, L. Maitre, P. A. Baumann, K. Hauser, S. Bischoff, H. Bittiger, R. Paioni. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *130*, 1.
[93] G. J. Rodriguez, D. L. Roman, K. J. White, D. E. Nichols, E. L. Barker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306*, 338.
[94] D. L. Roman, S. N. Saldana, D. E. Nichols, F. I. Carroll, E. L. Barker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *308*, 679.
[95] P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser, T. Junge. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *148*, 143.
[96] F. Benington, R. Morin, L. Clark. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2066.
[97] R. Price, M. Albores, R. L. Wain. *Ann. Appl. Biol.* **1978**, *89*, 479.
[98] R. W. Fuller, M. M. Marsh. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1068.
[99] P. Stark, R. W. Fuller. *Neuropharmacology* **1972**, *11*, 261.
[100] J. Knoll, Z. Ecsery, K. Magyar, E. Satory. *Biochem. Pharmacol.* **1978**, *27*, 1739.
[101] T. A. Hicks, C. E. Smith, W. R. Williamson, E. H. Day. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1460.
[102] B. S. Lindsay, C. N. Battershill, B. R. Copp. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 857.
[103] L. Florvall, A. L. Ask, S. O. Ogren, S. B. Ross. *J. Med. Chem.* **1977**, *21*, 56.
[104] R. E. Counsell, T. D. Smith, V. V. Ranade, O. P. Noronha, P. Desai. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 684.
[105] P. A. Mason, B. Law, A. C. Moffat. *J. Immunoassay* **1983**, *4*, 83.
[106] D. Trachsel. unveröffentlichte Arbeiten, **2002**.
[107] J. W. Schweitzer, A. J. Friedhoff, F. J. Roll. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1969**, *180*, 385.

[108] NL6507935, 1966.
[109] G. F. Holland, C. J. Buck, A. Weissman. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 519.
[110] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Brit. J. Pharmacol.* **1985**, *85*, 683.
[111] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 33.
[112] J. Duhault, L. Beregi, F. Roman. *Progr. Neuro-Psychopharmacol.* **1980**, *4*, 341.
[113] G. Neme, M. Nieto, A. T. D'Arcangelo, E. G. Gros. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 277.
[114] M. Nieto. *Anal. Asoc. Quimica Argentina* **1982**, *70*, 295.
[115] L. Florvall, S. B. Ross, S. O. Ogren, N. E. Stjernstrom. *Acta Pharm. Suecica* **1978**, *15*, 13.
[116] K. Schromm, E. O. Renth, A. Mentrup, R. Reichl. Neue Phenylaminoalkane und Verfahren zu deren Herstellung. DE2021620, 1971.
[117] F. Mercier. *Comptes Rendus des Seances de la Societé de Biologie et de ses Filiales* **1944**, *138*, 658.
[118] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[119] J. B. Rangisetty, M. L. Bondarev, J. Chang-Fong, R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**, *69*, 261.
[120] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi.
[121] A. Heinz. *Nervenarzt* **2000**, *71*, 54.
[122] M. Toda, A. Abi-Dargham. *Curr. Psychiatry Rep.* **2007**, *9*, 329.
[123] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann. *Naturstoffe*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1997.
[124] W. H. Vogel, B. D. Evans, E. M. Bonnem, J. F. Fischer, J. L. McLaughlin. *Psychopharmacologia* **1973**, *30*, 145.
[125] C. Rätsch. *Enzyklopädie der psychaktiven Pflanzen*. 2. Auflage ed.; AT Verlag: Aarau, Schweiz, 1998.
[126] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[127] F. A. B. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, M. P. Rich, Skeels, K. J. Tutt. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[128] C. d. Zorzi. *Zacchia* **1974**, *10*, 3.
[129] C. L. Zirkle, C. Kaiser, D. H. Tedeschi, R. E. Tedeschi, A. Burger. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1265.
[130] C. Y. Shiue, G. G. Shiue, J. A. Rysavy, R. C. Pleus, H. Huang, L. Q. Bai, K. G. Cornish, J. J. Sunderland, M. P. Frick. *Nucl. Med. Biol.* **1993**, *20*, 973.
[131] D. Trachsel, R. Scopazzini, D. Lehmann. unveröffentlichte Resultate, **2006**.
[132] D. Salomonczyk, M. McIldowie, J. M. Brotchie, M. Piggott. *36th Annu. Meet. Soc. Neurosci. (Oct. 14 -Oct. 18, Atlanta)* **2006**, *Abst. 175.16*.
[133] L. Aalberg, J. DeRuiter, F. T. Noggle, E. Sippola, C. R. Clark. *J. Chromat. Sci.* **2003**, *41*, 227.
[134] T. H. Johnston, S. H. Fox, M. J. McIldowie, M. J. Piggott, J. M. Brotchie. *Mov. Disord.* **2006**, *21 (Supl. 15)*, Abst. P1133.
[135] F. J. McCarty, P. D. Rosenstock, J. P. Paolini, D. D. Micucci, L. Ashton, W. W. Bennetts, F. P. Palopoli. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 534.
[136] D. Trachsel, N. Richard. *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: CH-Solothurn, 2001.
[137] D. P. Kamdem, D. A. Gage. *Planta Med.* **1995**, *61*, 574.
[138] G. J. Kapadia, E. B. Chung, B. Ghosh, Y. N. Shukla, S. P. Basak, J. F. Morton, S. N. Pradhan. *J. Natl. cancer Inst.* **1978**, *60*, 683.
[139] D. M. Hilker. *Nutr. Cancer* **1981**, *2*, 217.
[140] J. A. Miller, E. C. Miller. *Br. J. Cancer* **1983**, *48*, 1.

[141] I. M. Rietjens, M. G. Boersma, H. van der Woude, S. M. Jeurissen, M. E. Schutte, G. M. Alink. *Mutat. Res.* **2005**, *574*, 124.
[142] M. Carlson, R. D. Thompson. *J. AOAC Int.* **1997**, *80*, 1023.
[143] D. L. Heikes. *J. Chromatogr. Sci.* **1994**, *32*, 253.
[144] Y. F. Ueng, C. H. Hsieh, M. J. Don, C. W. Chi, L. K. Ho. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, *17*, 1151.
[145] Y. F. Ueng, C. H. Hsieh, M. J. Don. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 707.
[146] R. J. Renton, J. S. Cowie, M. C. Oon. *Forensic Sci. Int.* **1993**, *60*, 189.
[147] M. Swist, J. Wilamowski, A. Parczewski. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *152*, 175.
[148] M. Swist, J. Wilamowski, A. Parczewski. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *155*, 100.
[149] D. A. Kalbhen. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1971**, *10*, 370.
[150] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Psychopharmacol. Bull.* **1967**, *4*, 13.
[151] A. T. Weil. *Bull. Narcotics* **1966**, *4*, 002.
[152] L. Fishbein, H. L. Falk. *Environ. Res.* **1969**, *2*, 297.
[153] R. W. Freudenmann, F. Öxler, S. Bernschneider-Reif. *Addiction* **2006**, *101*, 1241.
[154] U. Benzenhöfer, T. Passie. *Nervenarzt* **2006**, *77*, 95.
[155] DE274350, 1912.
[156] A. Dittrich, A. Hofmann, H. C. L. (Hrsg). *J. Styk: Rückblick auf die letzten sieben Jahre der Schweizerischen Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie (SÄPT). In: Welten des Bewusstseins, Bd. 4: Bedeutung für die Psychotherapie*. Verlag für Wissenschaft und Bildung: Berlin, 1994.
[157] J. Daumann. Funktionelle Magnetresonanztomographie bei Ecstasykonsumenten: Kortikale Aktivierungsmuster bei einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis. Universität Bielefeld, Bielefeld, 2002.
[158] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch, A. T. Shulgin, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1001.
[159] J. Lyles, J. L. Caded. *Brain Res. Rev.* **2003**, *42*, 155.
[160] M. G. Bankson, K. A. Cunningham. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 846.
[161] D. D. Han, H. H. Gu. *BMC Pharmacol.* **2006**, *6*, 6.
[162] C. D. Verrico, G. M. Miller, B. K. Madras. *Psychopharmacology (Berl)* **2007**, *189*, 489.
[163] J. Selken, D. E. Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2007**, *86*, 622.
[164] R. de la Torre, M. Farre, P. N. Roset, N. Pizarro, S. Abanades, M. Segura, J. Segura, J. Cami. *Ther. Drug. Monit.* **2004**, *26*, 137.
[165] R. T. Strachan, G. Ferrara, B. L. Roth. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 708.
[166] V. Setola, S. J. Hufeisen, K. J. Grande-Allen, I. Vesely, R. A. Glennon, B. Blough, R. B. Rothman, B. L. Roth. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1223.
[167] M. E. Liechti, F. X. Vollenweider. *Hum. Psychopharmacol.* **2001**, *16*, 589.
[168] M. E. Liechti, M. A. Geyer, D. Hell, F. X. Vollenweider. *Neuropsychopharmacology* **2001**, *24*, 240.
[169] G. K. Aghajanian, G. J. Marek. *Neuropsychopharmacology* **1999**, *21*, 16S.
[170] M. L. Forsling, J. K. Fallon, D. Shah, G. S. Tilbrook, D. A. Cowan, A. T. Kicman, A. J. Hutt. *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 649.
[171] M. R. Thompson, P. D. Callaghan, G. E. Hunt, J. L. Cornish, I. S. McGregor. *Neuroscience* **2007**, *146*, 509.
[172] M. J. Baggott, G. Galloway, M. Jang, R. Didier, H. Pournajafi-Nazarloo, C. S. Carter, J. Mendelson. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and Prozosin Interaction in Humans. In *Psychedelic Science conference*, 2008.
[173] G. J. Dumont, F. C. Sweep, R. van der Steen, R. Hermsen, A. R. Donders, D. J. Touw, J. M. van Gerven, J. K. Buitelaar, R. J. Verkes. *Soc. Neurosci.* **2009**, *4*, 359.

[174] M. H. Baumann, M. A. Ayestas, C. M. Dersch, R. B. Rothman. *Neuropsychopharmacology* **2001**, *24*, 492.
[175] X. Huang, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *229*, 31.
[176] M. Gobbi, M. Moia, L. Pirona, I. Ceglia, M. Reyes-Parada, C. Scorza, T. Mennini. *J. Neurochem.* **2002**, *82*, 1435.
[177] T. Kraemer, H. H. Maurer. *Ther. Drug. Monit.* **2002**, *24*, 277.
[178] J. L. Cadet, C. Brannock. *Neurochem. Int.* **1998**, *32*, 117.
[179] J. E. Sprague, S. L. Everman, D. E. Nichols. *Neurotoxicology* **1998**, *19*, 427.
[180] S. L. Hrometz, A. W. Brown, D. E. Nichols, J. E. Sprague. *Neurosci. Lett.* **2004**, *367*, 56.
[181] D. C. Jones, C. Duvauchelle, A. Ikegami, C. M. Olsen, S. S. Lau, R. de la Torre, T. J. Monks. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 422.
[182] J. P. Capela, C. Macedo, P. S. Branco, L. M. Ferreira, A. M. Lobo, E. Fernandes, F. Remiao, M. L. Bastos, U. Dirnagl, A. Meisel, F. Carvalho. *Neuroscience* **2007**, *146*, 1743.
[183] J. P. Capela, A. Meisel, R. A. Abreu, P. S. Branco, L. M. Ferreira, A. M. Lobo, F. Remiao, M. L. Bastos, F. Carvalho. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2006**, *316*, 53.
[184] J. E. Malberg, K. E. Sabol, L. S. Seiden. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **1996**, *278*, 258.
[185] L. S. Seiden, J. E. Malberg. *J. Neurosci.* **1998**, *18*, 5086.
[186] M. Carvalho, G. Hawksworth, N. Milhazes, F. Borges, T. J. Monks, E. Fernandes, F. Carvalho, M. L. Bastos. *Arch. Toxicol.* **2002**, *76*, 581.
[187] G. A. Gudelsky, B. K. Yamamoto. *Methods Mol. Med.* **2003**, *79*, 55.
[188] E. O'Shea, I. Escobedo, L. Orio, V. Sanchez, M. Navarro, A. R. Green, M. I. Colado. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 1312.
[189] W. E. Fantegrossi, W. L. Woolverton, M. Kilbourn, P. Sherman, J. Yuan, G. Hatzidimitriou, G. A. Ricaurte, J. H. Woods, G. Winger. *Neuropsychopharmacology* **2004**, *29*, 1270.
[190] U. D. McCann, Z. Szabo, U. Scheffel, R. F. Dannals, G. A. Ricaurte. *Lancet* **1998**, *352*, 1433.
[191] D. M. Semple, K. P. Ebmeier, M. F. Glabus, R. E. O'Carroll, E. C. Johnstone. *Br. J. Psychiatry* **1999**, *175*, 63.
[192] L. Reneman, J. Booij, C. B. Majoie, W. Van Den Brink, G. J. D. Heeten. *Hum. Psychopharmacol.* **2001**, *16*, 579.
[193] R. Buchert, R. Thomasius, B. Nebeling, K. Petersen, J. Obrocki, L. Jenicke, F.Wilke, L. Wartberg, P. Zapletalova, M. Clausen. *J. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 375.
[194] R. Buchert, R. Thomasius, F. Wilke, K. Petersen, B. Nebeling, J. Obrocki, O. Schulze, U. Schmidt, M. Clausen. *Am. J. Psychiatry* **2004**, *161*, 1181.
[195] U. D. McCann, Z. Szabo, E. Seckin, P. Rosenblatt, W. B. Mathews, H. T: Ravert, R. F. Dannals, G. A. Ricaurte. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 1741.
[196] J. E. Sprague, D. E. Nichols. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 59.
[197] R. de la Torre, M. Farre, T. J. Monks, D. Jones. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 60.
[198] X. Wang, M. H. Baumann, H. Xu, M. Morales, R. B. Rothman. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 1002.
[199] J. Wang, R. G. Carlson, R. S. Falck, H. A. Siegal, A. Rahman, L. Li. *Drug Alcohol Depend.* **2005**, *78*, 147.
[200] A. Mechan, J. Yuan, G. Hatzidimitriou, R. J. Irvine, U. D. McCann, G. A. Ricaurte. *Neuropsychopharmacology* **2006**, *31*, 339.
[201] M. H. Baumann, D. Zolkowska, I. Kim, K. B. Scheidweiler, R. B. Rothman, M. A. Huestis. *Drug Metab. Dispos.* **2009**, *37*, 2163.
[202] K. Kreth, K. Kovar, M. Schwab, U. M. Zanger. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 1563.
[203] Y. Ramamoorthy, R. F. Tyndale, E. M. Sellers. *Pharmacogenetics* **2001**, *11*, 477.

[204] Y. Ramamoorthy, A. M. Yu, N. Suh, R. L. Haining, R. F. Tyndale, E. M. Sellers. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 2111.
[205] T. C. Gilhooly, A. K. Daly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *54*, 69.
[206] J. Yang, M. Jamei, A. Heydari, K. R. Yeo, R. de la Torre, M. Farre, G. T. Tucker, A. Rostami-Hodjegan. *J. Psychopharmacol.* **2006**, *20*, 842.
[207] M. Schwab, E. Seyringer, R. B. Brauer, A. Hellinger, E. U. Griese. *Lancet* **1999**, *353*, 593.
[208] A. O'Donohoe, K. O'Flynn, K. Shields, Z. Hawi, M. Gill. *Addict. Biol.* **1998**, *3*, 309.
[209] D. Zolkowska, R. B. Rothman, M. H. Baumann. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 604.
[210] E. D. Willers, J. H. Newman. *Chest* **2006**, *130*, 1633.
[211] C. M. Hysek, F. X. Vollenweider, M. E. Liechti. *Emerg. Med. J.* **2010**, *27*, 586.
[212] T. Antoniou, A. L. Tseng. *Ann. Pharmacother.* **2002**, *36*, 1598.
[213] R. D. Harrington, J. A. Woodward, T. M. Hooton, J. R. Horn. *Arch. Intern. Med.* **1999**, *159*, 2221.
[214] B. Mirken. *AIDS Treat. News* **1997**, *265*, 5.
[215] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, **2006**.
[216] W. E. Fantegrossi, C. L. Kiessel, R. De la Garza, 2nd, J. H. Woods. *Psychopharmacology* **2005**, *181*, 529.
[217] R. A. Lyon, R. A. Glennon, M. Titeler. *Psychopharmacology* **1986**, *88*, 525.
[218] J. P. O'Callaghan, D. B. Miller. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **1994**, *270*, 741.
[219] T. D. Steele, D. E. Nichols, G. K. Yim. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2297.
[220] M. Hiramatsu, T. Nabeshima, T. Kameyama, Y. Maeda, A. K. Cho. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1989**, *33*, 343.
[221] A. R. Green, A. O. Mechan, J. M. Elliott, E. O'Shea, M. I. Colado. *Pharmacol. Rev.* **2003**, *55*, 463.
[222] F. T. Peters, N. Samyn, C. T. Lamers, W. J. Riedel, T. Kraemer, G. de Boeck, H. H. Maurer. *Clin. Chem.* **2005**, *51*, 1811.
[223] N. Pizarro, A. Llebaria, S. Cano, J. Joglar, M. Farre, J. Segura, R. de la Torre. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2003**, *17*, 330.
[224] A. Meyer, A. Mayerhofer, K. A. Kovar, W. J. Schmidt. *Neurosci. Lett.* **2002**, *330*, 193.
[225] N. Pizarro, J. Ortuno, M. Farre, C. Hernandez-Lopez, M. Pujadas, A. Llebaria, J. Joglar, P. N. Roset, M. Mas, J. Segura, J. Cami, R. de la Torre. *J. Anal. Toxicol.* **2002**, *26*, 157.
[226] J. K. Fallon, A. T. Kicman, J. A. Henry, P. J. Milligan, D. A. Cowan, A. J. Hutt. *Clin. Chem.* **1999**, *45*, 1058.
[227] K. Matsushima, T. Nagai, S. Kamiyama. *J. Anal. Toxicol.* **1998**, *22*, 33.
[228] K. A. Moore, A. Mozayani, M. F. Fierro, A. Poklis. *Forensic Sci. Int.* **1996**, *83*, 111.
[229] K. M. Hegadoren, M. T. Martin-Iverson, G. B. Baker. *Psychopharmacology* **1995**, *118*, 295.
[230] M. Hiramatsu, E. DiStefano, A. S. Chang, A. K. Cho. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *204*, 135.
[231] R. L. Fitzgerald, R. V. Blanke, A. Poklis. *Chirality* **1990**, *2*, 241.
[232] A. K. Cho, M. Hiramatsu, E. W. Distefano, A. S. Chang, D. J. Jenden. *Drug Metab. Dispos.* **1990**, *18*, 686.
[233] A. T. Shulgin. www.cognitiveliberty.org.
[234] Anonyme Mitteilungen, 2005, 2006.
[235] A. T. Shulgin. LSD-Symposium, Basel, 13. -15. Januar, 2006.
[236] J. F. Carter, E. L. Titterton, M. Murray, R. Sleeman. *Analyst* **2002**, *127*, 830.
[237] S. Armellin, E. Brenna, G. Fronza, C. Fuganti, M. Pinciroli, S. Serra. *Analyst* **2004**, *129*, 130.
[238] G. J. Martin, X. Y. Sun, C. Guillou, M. L. Martin. *Tetrahedron* **1985**, *44*, 3285.
[239] R. A. Glennon, R. Young, J. A. Rosecrans, G. M. Anderson. *Biol. Psychiatry* **1982**, *17*, 807.

[240] R. A. Glennon, M. Yousif, G. Patrick. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1988**, *29*, 443.
[241] L. E. Baker, J. Broadbent, E. K. Michael, P. K. Matthews, C. A. Metosh, R. B. Saunders, W. B. West, J. B. Appel. *Behav. Pharmacol.* **1995**, *6*, 263.
[242] R. A. Glennon, B. R. Misenheimer. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1989**, *33*, 909.
[243] N. Khorana, M. R. Pullagurla, M. Dukat, R. Young, R. A. Glennon. *Drug Alcohol Depend.* **2004**, *74*, 281.
[244] A. K. Goodwin, D. M. Pynnonen, L. E. Baker. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2003**, *74*, 987.
[245] L. E. Baker, M. M. Taylor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *57*, 737.
[246] T. Bondareva, A. Wesolowska, M. Dukat, M. Lee, R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2005**, *82*, 531.
[247] C. E. Johanson, M. Kilbey, K. Gatchalian, M. Tancer. *Drug Alcohol Depend.* **2006**, *81*, 27.
[248] I. Jerome. Persönliche Mitteilung, 2006.
[249] R. A. Glennon. http://www.phc.vcu.edu/rag/serotonin/
[250] http://www.maps.org.
[251] M. Mithoefer, A. Mithoefer, M. Wagner. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in subjects with chronic posttraumatic stress disorder. In *24th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies*, Chicago, IL, 2008.
[252] I. Jerome. Persönliche Mitteilung, 2010.
[253] W. J. Schmidt, A. Mayerhofer, A. Meyer, K. A. Kovar. *Neurosci. Lett.* **2002**, *330*, 251.
[254] M. M. Iravani, M. J. Jackson, M. Kuoppamaki, L. A. Smith, P. Jenner. *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 9107.
[255] T. D. Sotnikova, J. M. Beaulieu, L. S. Barak, W. C. Wetsel, M. G. Caron, R. R. Gainetdinov. *PLoS Biol.* **2005**, *3*, e271.
[256] BBC. Ecstasy 'relieves Parkinson's Disease'. http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/1169980.stm
[257] M. P. Johnson, A. J. Hoffman, D. E. Nichols. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *132*, 269.
[258] A. u. A. Shulgin. *TiHKAL - The Continuation*. Transform Press: Berkeley, CA, 1997.
[259] D. Trachsel, D. Lehmann, R. Scopazzini und anonyme Individuen. Unveröffentlichte Arbeiten.
[260] B. E. Smart. *Organofluorine Chemistrya: Principles and Commercial Applications (Topics in Applied Chemistry)*. Plenum: New York, 1994.
[261] P. P. Minnaar, R. I. McCrindle, T. W. Naude, C. J. Botha. *Onderstepoort J. Vet. Res.* **2000**, *67*, 27.
[262] M. E. Bronson, W. Jiang, J. DeRuiter, C. R. Clark. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, *51*, 477.
[263] D. E. Nichols, D. H. Lloyd, A. J. Hoffman, M. B. Nichols, G. K. Yim. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 530.
[264] P. Jacob, 3rd, A. T. Shulgin. Novel N-Substituted-2-amino-3',4'-methylenedioxypropiophenones. WO9639133, 1996.
[265] T. A. Dal Calson, R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *58*, 1109.
[266] N. V. Cozzi, M. K. Sievert, A. T. Shulgin, P. Jacob, 3rd, A. E. Ruoho. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *381*, 63.
[267] http://www.erowid.org.
[268] D. Springer, F. T. Peters, G. Fritschi, H. H. Maurer. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2002**, *773*, 25.
[269] R. F. Staack, D. Springer, D. S. Theobald, H. H. Maurer. *Medizin. Monatsschr. Pharm.* **2004**, *27*, 408.

[270] H. Koeppe, G. Ludwig. 1-(3',4'-Methylenedioxy-phenyl)-2-pyrrolidino-alkanones-(1). US3478050, 1969.
[271] H. Koeppe, K. Zeile. Verfahren zur Herstellung von alpha-Aminoketonen mit heterocyclischer Aminogruppe. DE1545591, 1969.
[272] P. C. Meltzer, D. Butler, J. R. Deschamps, B. K. Madras. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1420.
[273] www.erowid.org
[274] D. E. Nichols, L. J. Kostuba. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1264.
[275] D. E. Nichols, R. Oberlender, K. Burris, A. J. Hoffman, M. P. Johnson. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1989**, *34*, 571.
[276] D. Trachsel. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 326.
[277] T. J. Monks, D. C. Jones, S. S. Lau. *Ther. Drug. Monit.* **2004**, *26*, 132.
[278] E. O'Shea, N. Easton, J. R. Fry, A. R. Green, C. A. Marsden. *J. Neurochem.* **2004**, *81*, 686.
[279] T. Chu, Y. Kumagai, E. W. DiStefano, A. K. Cho. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 789.
[280] R. de la Torre, M. Farre. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 505.
[281] J. M. Fukuto, Y. Kumagai, A. K. Cho. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2871.
[282] C. C. Walline, D. E. Nichols, F. I. Carroll, E. L. Barker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *325*, 791.
[283] P. Müller, A. Marhold. Verfahren zur Herstellung von Fluor enthaltenden Phenethylaminen sowie Fluor enthaltende Beta-Iminovinyl- und Beta-Iminoethylbenzole. EP1013637A2, 2000.
[284] G. Vallejos, A. Fierro, M. C. Rezende, S. Sepulveda-Boza, M. Reyes-Parada. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4450.
[285] D. J. McKenna, X. M. Guan, A. T. Shulgin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 505.
[286] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, N. V. Cozzi, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3700.
[287] W. M. Davis, R. F. Borne. *Subst. Alcoh. Act. Misuse* **1984**, *5*, 105.
[288] M. E. Bronson, L. Barrios-Zambrano, W. Jiang, C. R. Clark, J. DeRuiter, M. C. Newland. *Drug Alcohol Depend.* **1994**, *36*, 161.
[289] A. Burger, S. E. Zimmerman. *Arzneim. Forsch.* **1966**, *16*, 1571.
[290] B. Costall, R. J. Naylor, R. M. Pinder. *J. Pharm. Pharmacol.* **1974**, *26*, 753.
[291] G. I. Poos, J. R. Carson, J. D. Rosenau, A. P. Roszkowski, N. M. Kelley, J. McGowin. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 266.
[292] U. H. Lindberg, J. Pedersen. *Acta Pharm. Suecica* **1968**, *5*, 15.
[293] E. F. Jenny, K. Schenker. Verfahren zur Herstellung von neuen Cyclobutenderivaten. CH485647, 1970.
[294] D. E. Nichols, W. K. Brewster, M. P. Johnson, R. Oberlender, R. M. Riggs. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 703.
[295] R. Young, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *71*, 205.
[296] R. A. Glennon, R. Young, J. B. Rangisetty. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *72*, 379.
[297] R. Young, S. Batkai, M. Dukat, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *84*, 62.
[298] R. Young, R. B. Rothman, J. B. Rangisetty, J. S. Partilla, M. Dukat, R. A. Glennon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *84*, 74.
[299] K. Hashimoto, H. Maeda, T. Goromaru. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *228*, 171.
[300] R. F. Staack, H. H. Maurer. *J. Mass Spectr.* **2004**, *39*, 255.
[301] D. Vonlanthen. Thiophen-Bioisostere von Amphetaminen. Berner Fachhochschule, Technik und Archidektur Burgdorf, Abteilung Chemie, Burgdorf, 2001.
[302] D. Vonlanthen. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von halluzinogenen und entaktogenen Phenethylaminen: Design und synthese von Thiophen-Bioisosteren. Berner Fachhoch-

schule, Technik und Archidektur Burgdorf, Abteilung Chemie, Burgdorf, 2002.
[303] C. Pifl, G. Nagy, S. Berenyi, A. Kattinger, H. Reither, S. Antus. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 346.
[304] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck, J. D. McKenney. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1984**, *21*, 895.
[305] K. Ota. *Yakugaku Zasshi* **1966**, *86*, 756.
[306] K. Ota. *Yakugaku Zasshi* **1967**, *87*, 444.
[307] M. R. Hellberg, A. Namil. Novel arylaminopropane analogues and their use for the treatment of glaucoma. WO02098400, 2002.
[308] M. P. Stapleton. *Tex. Heart Inst. J.* **1997**, *24*, 336.
[309] S. Conde, C. Corral, R. Madronero, A. S. Alvarez-Insua, M. P. Fernamdez-Tome, J. Rio, M. Santos. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 970.
[310] C. Corral, V. Darias, M. P. Fernandez-Tome, R. Madronero, J. Del Rio. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 882.
[311] J. Segura-Aguilar, D. Metodiewa, C. J. Welch. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Sub.* **1998**, *1381*, 1.
[312] S. Kostic, V. Soskic, J. Joksimovic. *Arzneim. Forsch.* **1994**, *44*, 697.
[313] R. D. Clark, J. M. Caroon, N. E. Isaac, D. L. McClelland, A. D. Michel, T. A. Petty, R. P. Rosenkranz, L. D. Waterbury. *J. Pharm. Sci.* **1987**, *76*, 411.
[314] N. Zenker, V. H. Morgenroth, 3rd, J. wright, J. W. King, C. D. Arnett. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *25*, 585.
[315] D. H. Caignard, J. Couquelet, D. Lesieur, C. Lespagnol, J. C. Lamar, M. Beaughard, M. Leinot, J. Tisne-Versailles. *Farmaco, Ed. Sci.* **1985**, *40*, 854.
[316] D. H. Caignard, C. Lespagnol. Substituted (amino-2-ethyl)-6-benzoxazolinones, their preparation and a pharmaceutical composition containing them. EP110781, 1984.
[317] K. U. Aliev. *Farmakol. Alkaloidov Serdechnykh Glikozidov* **1971**, 195.
[318] K. Briner, J. Burkhart. Aminoalkylbenzofurans as serotonin (5-HT(2c)) agonists. US7045545, 2006.
[319] A. Hofmann, F. Troxler. Nouveaux dérivés de l'indole et leur préparation. FR1344579, 1962.
[320] D. Trachsel, V. Setola, B. Roth. Unveröffentlichte Arbeiten, **2009**.
[321] N. P. D. S. Program. http://pdsp.med.unc.edu/
[322] D. E. Nichols, A. J. Hoffman, R. A. Oberlender, P. Jacob III, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2009
[323] C. M. Hysek, L. D. Simmler, M. Ineichen, E. Grouzmann, M. C. Hoener, R. Brenneisen, J. Huwyler, M. E. Liechti. *Clin Pharmacol. Ther.* **2011**, *90*, 246.
[324] Fotos wurden freundlicherweise von Daniel Reichel zur Verfügung gestellt.
[325] Foto wurde freundlicherweise von Werner Arnold, Leissigen, zur Verfügung gestellt.
[326] C. Mannich, W. Jacobsohn, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 189.
[327] G. Alles, „90kg“, „b-3,4-methylene-dioxyphenyl-isopropylamine hydrochloride“, 16. Juli 1930, Gordon Alles Papers, California Institute of Technology Archives, Pasadena, Box 5, Ordner „SKF vs. Alles: Alles Lab Records“.
[328] N. Rasmussen. *On Speed - The many lives of Amphetamine*, NY University Press: New York and London, 2008.
[329] Boehringer Ingelheim, Verfahren zur Herstellung von substituierten Phenyl-alpha-aminoketonen und deren Saeureadditionssalzen bzw. deren optischen Antipoden, DE1242241, 1967.
[330] R. B. Rothman, B. E. Blough, M. H. Baumann. *AAPS J.* **2007**, *9*, E1.

[331] R. B. Rothman, B. E. Blough, W. L. Woolverton, K. G. Anderson, S. S. Negus, N. K. Mello, B. L. Roth, M. H. Baumann. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 1361.
[332] Jahresstatistiken Streetwork Zürich, CH. http://www.saferparty.ch
[333] T. H. Johnston, Z. Millar, P. Huot, K. Wagg, S. Thiele, D. Salomonczyk, C. J. Yong-Kee, M. N. Gandy, M. McIldowie, K. D. Lewis, J. Gomez-Ramirez, J. Lee, S. H. Fox, M. Martin-Iverson, J. E. Nash, M. J. Piggott, J. M. Brotchie. *FASEB J.* **2012**, *26*, 2154.
[334] http://www.telegraph.co.uk/culture/music/music-festivals/9322841/Death-of-19-year-old-at-Rockness-festival-linked-to-legal-high-Benzo-Fury.html, abgerufen am 14.08.2012.
[335] M. H. Baumann, J. S. Partilla, K. R. Lehner, E. B. Thorndike, A. F. Hoffman, M. Holy, R. B. Rothman, S. R. Goldberg, C. R. Lupica, H. H. Sitte, S. D. Brandt, S. R. Tella, N. V. Cozzi, C. W. Schindler. *Neuropsychopharmacology* **2012**, doi:10.1038/npp.2012.204.
[336] L. N. Seetohul, P. D. Maskell, G. De Paoli, D. J. Pounder. *BMJ* **2012**, *345*, e5625.
[337] A. E. Schwaninger, M. R. Meyer, A. J. Barnes, E. A. Kolbrich-Spargo, D. A. Gorelick, R. S. Goodwin, M. A. Huestis, H. H. Maurer. *Biochem Pharmacol.* **2012**, *83*, 131.

Exkurs: Monoamintransporter

Was ist die Aufgabe der Monoamintransporter?

Wie der Name schon sagt, können die Monoamintransporter Stoffe, die eine exponierte Aminogruppe tragen, über eine Zellmembran – also von außen ins Zellinnere (Cytosol) transportieren. Solche aminische Stoffe sind in der Regel endogene Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Histamin oder Norepinephrin, können aber auch exogen zugeführte Stoffe sein. Vereinfacht gesprochen sind Monoamintransporter Pumpen, die in der Zellmembran verankert sind und für die Wiederaufnahme (Reuptake) von Neurotransmittern verantwortlich sind. Sie regulieren die Neurotransmitter-Konzentration im synaptischen Spalt und beenden durch Entfernen respektive Wiederaufnahme des Neurotransmitters in das Zellinnere die Signalübertragung. Da die Neurotransmitter zu wenig lipophil sind, können sie nicht passiv die Zellmembran überwinden, sondern sind auf aktive Prozesse wie solche Wiederaufnahme-Pumpen angewiesen. Bei einer regulären Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt spielen die Monoamintransporter keine Rolle, da hierbei lediglich die gefüllten Speichervesikel Ca^{2+}-induziert mit der Zellmembran verschmelzen und sich in den synaptischen Spalt ergießen. Diesen Vorgang nennt man auch Exocytose, und Transporter sind daran nicht beteiligt. In Abb. 1 sind die normalen Vorgänge an einer Synapse skizziert.

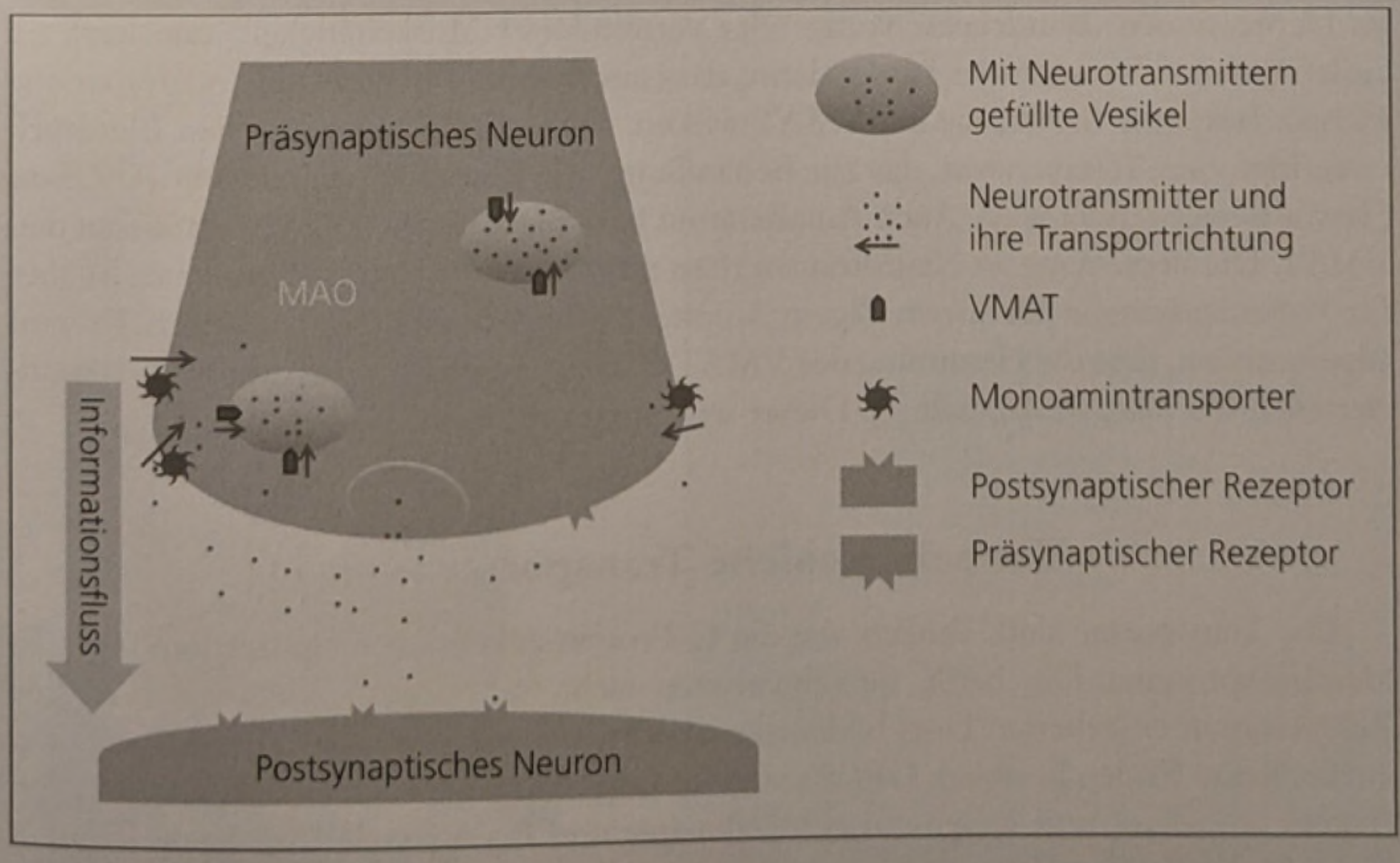


Abb. 1. Normale Situation bei einer Synapse

Je nach bevorzugtem Substrat unterscheidet man bei den Monoamintransportern zwischen **Dopamintransportern (DAT)**, **Serotonintransportern (SERT)** und **Norepinephrintransportern (NET)**. Dabei ist die Spezifität nicht übermäßig ausgeprägt: So kann z.B. der DAT bei einem Überangebot von Norepinephrin selbiges ebenfalls ins Zellinnere transportieren [1, 2]. Ein weiterer wichtiger Transporter ist der sogenannte **Organische Kationentransporter (OCT)**, der z.B. den Neurotransmitter Histamin transportiert, aber auch einige andere exogene Amine [3]. Des Weiteren existiert ein sogenannter **Plasmamembran-Monoamintransporter (PMAT)**, der im Gehirn, aber auch in der Peripherie weit verbreitet ist. Er transportiert Dopamin, Norepinephrin, Epinephrin und MPP+ und wird z.B. durch den Ca^{2+}-Kanal-Blocker Verapamil und durch Tryptamin gehemmt [4].

Ein in die Synapse ausgeschütteter Neurotransmitter wird schnell durch die Transporter – die etwas außerhalb oder seitlich an der Synapse gelegen sind – wieder ins Zellinnere aufgenommen, um eine Überstimulation der Rezeptoren zu vermeiden. So können die Neurotransmitter effektiv recycelt werden. Wären die Transporter direkt an der präsynaptischen Membran gelegen, würden sie die ausgeschütteten Transmitter zu einem großen Teil wieder zurücktransportieren, noch bevor sie mit einem Rezeptor interagiert haben. Um allerdings erneut in die Synapse ausgeschüttet werden zu können, müssen die Neurotransmitter im Zellinneren vor dem enzymatischen Abbau geschützt werden. Dazu werden sie sicher in Speichervesikel verpackt. Dies geschieht mit Hilfe eines weiteren Transporters, des **vesikulären Monoamintransporters (VMAT)** (siehe Abb. 1) [5-7]. Wird der VMAT in seiner Aktivität gehemmt, so führt das zunächst dazu, dass die Transmitter nicht mehr in Vesikel verpackt werden. Weil sie rasch enzymatisch im Cytosol durch die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut werden, stehen sie nicht mehr für eine erneute Ausschüttung zur Verfügung. Über kurz oder lang führt das zu einer Verarmung der Zelle an Neurotransmittern. Stoffe, die den VMAT hemmen, führen beispielsweise zu Depressionen, Blutdrucksenkung oder verminderter Muskeltätigkeit, und letzteres äußert sich am Versuchstier häufig darin, dass ein Augenlid herabhängt (neurotoxische Ptosis). Bekannte Stoffe, die am VMAT wirken, sind z.B. Reserpin, das den Blutdruck erniedrigt, und Tetrabenazin, das zur Behandlung von Bewegungsstörungen wie *Chorea Huntington* verwendet wird. Auch Amphetamin bzw. Methamphetamin beeinflussen den VMAT. Die Verarmung an Neurotransmittern trägt nicht zur Hauptwirkung bei, ist aber für Nebenwirkungen bei übermäßigem Amphetaminmissbrauch verantwortlich. Es wird angenommen, dass die Hemmung des VMAT eine Bedingung für den amphetamininduzierten *Revers transport* darstellt [8]. Dieser wird später detailliert besprochen.

Wie sehen solche Transporter aus?

Die Transporter sind, ähnlich wie die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) Membranproteine: Das heißt, sie schwimmen nicht frei herum, sondern sind in eine Zellmembran eingebettet. Dort bilden sie 12 helixartig aufgebaute Röhren aus, die zwei intrazelluläre Enden besitzen. GPCRs sind im Gegensatz dazu aus 7 transmembranären Helices aufgebaut und haben ein extrazelluläres und ein intrazelluläres Ende. Werden kleine Moleküle über Zellmembranen transportiert, so geschieht das in der Regel gleichzeitig mit Ionen, (z.B. Na^+). Werden die Ionen in dieselbe Richtung transportiert wie das

eigentlich transportierte Molekül, so spricht man von Symportern. Werden sie in die entgegengesetzte Richtung transportiert, nennt man sie Antiporter. Die Monoamintransporter gehören zu den Na-Symportern, weil sie den NaCl-Konzentrationsgradienten als treibende Kraft für den Transport verwenden [9, 10].

Untersuchungen zeigten aber auch, dass Transporter als Di- oder Oligomere vorliegen können. Das bedeutet, dass mehrere Transporterproteine miteinander in Kontakt stehen und so z.B. tetramere Transporteinheiten bilden [11, 12]. Des Weiteren fand man, dass manche Transporter sogar Dimere mit Rezeptoren, wie dem $GABA_A$-Rezeptor, ausbilden und sich in ihrer Aktivität gegenseitig steuern [11]. Da sich diese Membranproteine, gerade auch wenn sie in Kontakt zu anderen Proteinen stehen, nur sehr schwer kristallisieren und röntgen lassen, weiß man über ihren genaueren Aufbau und ihr Aussehen bzw. ihre Tertiärstruktur noch relativ wenig. Für ein rationales Drug-Design ist man daher auf Homologiemodelle angewiesen.

Unter allen Na-Symportern konnte man bisher nur den Leucintransporter des in heißen Quellen vorkommenden Bakteriums *Aquifex aeolicus* LeuT(Aa) kristallisieren und röntgen. Daher dient die daraus erhaltene Tertiärstruktur als Templat für die Erstellung computergestützter Homologiemodelle [13, 14]. So konnten *Beuming* et al. mittels Modelling-Studien die Bindungsstelle für Dopamin und diejenige für Cocain als Hemmstoff des Dopamintransporters detailliert beschreiben [15]. *Singh* et al. gelang es, an besagtem Leucintransporter sogar Bindungsstellen für trizyklische Antidepressiva als Hemmstoffe zu identifizieren und eine Cokristallisation zu erreichen. Somit existieren Röntgenstrukturdaten, die Clomipramin, Imipramin und Desipramin in der Bindetasche des Leucintransporters zeigen. Die Codes in der Protein Data Bank (PDB) sind je nach Hemmstoff 2Q6H, 2Q72 und 2QB4 [16]. In Ref. [43] können die Strukturen heruntergeladen werden. Die Abb. 2 zeigt die 12 transmembranären Helices des Leucintransporters, den Hemmstoff Clomipramin und das Substrat Leucin.

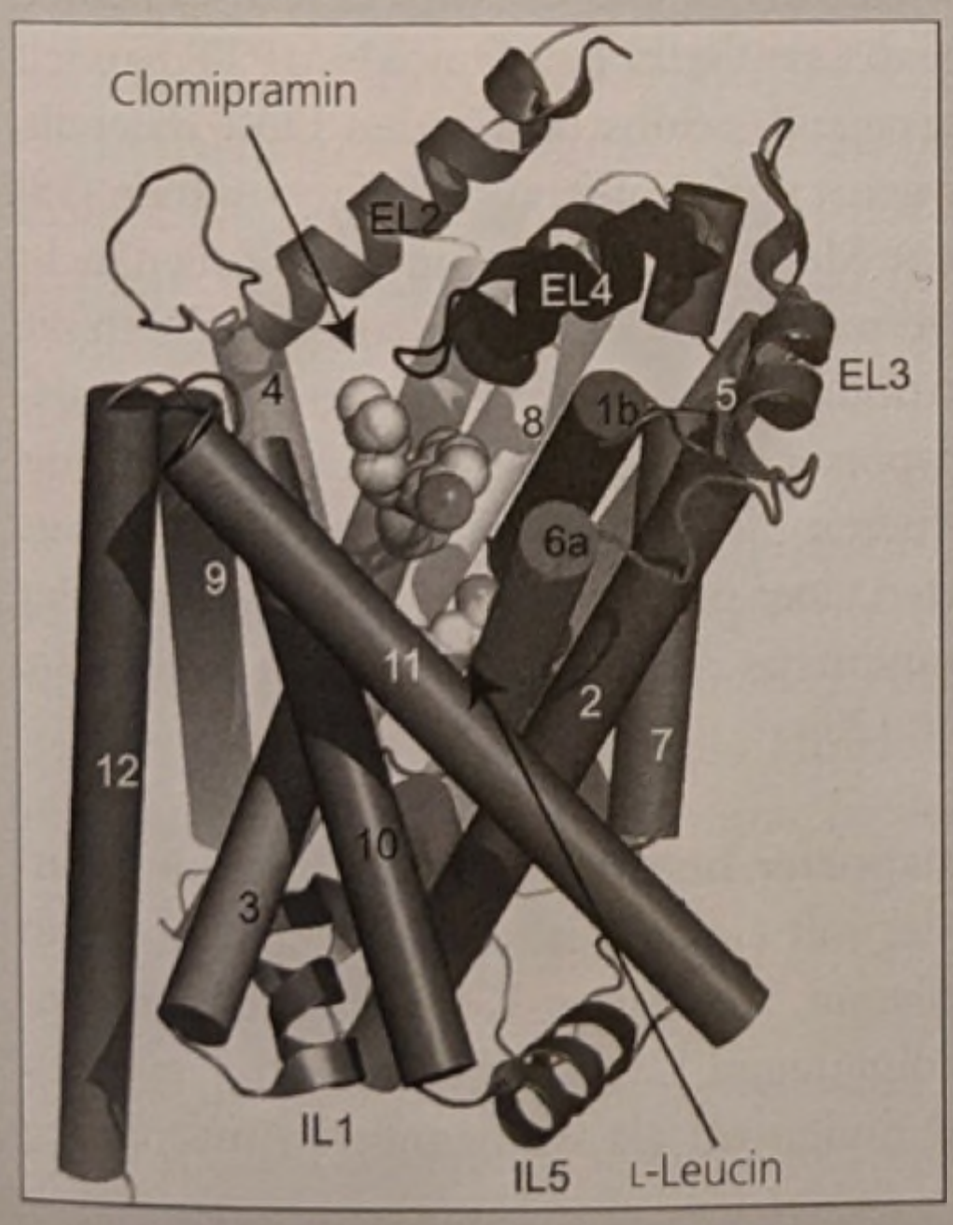


Abb. 2. Kristallstruktur des Leucintransporters (pdb 2Q6H) mit seinen 12 transmembranären Domänen, der Bindungsstelle für den Hemmstoff Clomipramin und das Substrat L-Leucin [16].

Welche Möglichkeiten hat ein Stoff, mit einem Monoamintransporter zu interagieren, und welche therapeutischen Anwendungen ergeben sich daraus?

Viele unterschiedliche Stoffe wirken, indem sie mit Transportern interagieren, und in den allermeisten Fällen wird durch eine Blockade oder eine Freisetzung erreicht, dass mehr Neurotransmitter im synaptischen Spalt zur Verfügung stehen. So wirken viele Antidepressiva als Wiederaufnahmehemmer von Monoaminen (siehe Exkurs Antidepressiva). Anorektika wirken auch oft als Wiederaufnahmehemmer, in manchen Fällen sogar als Freisetzer oder in anderen Worten ausgedrückt, als *Reverse transporter* der Monoamine (siehe Exkurs Anorektika). Die meisten der klassischen Kreislaufstimulanzien (z. B. Amphetamin, Ephedrin und Etilephrin) wirken ebenfalls als Freisetzer oder Wiederaufnahmehemmer. In die Klasse der Entaktogene gehört beispielsweise MDMA, das als Serotoninfreisetzer wirkt. Medikamentös haben Entaktogene bislang noch keine Bedeutung, MDMA befindet sich aber zurzeit in klinischen Untersuchungen zur Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD, siehe Kapitel 7.5.6.8) [17].

Streng genommen können vier Ereignisse bei der Interaktion mit einem Monoamintransporter eintreten, wobei man bedenken muss, dass ein und dieselbe Substanz gleichzeitig mehrere dieser Ereignisse in unterschiedlichem Ausmaß bewirken kann. Amphetamin zum Beispiel bringt alle vier Prozesse in Gang.

1.) Es gibt viele Stoffe, die **einfache Substrate** der Transporter sind, das heißt, sie werden einfach nur vom synaptischen Spalt ins Zellinnere transportiert, wo sie dann, wenn sie nicht von der Monoaminoxidase (MAO) abgebaut werden, im Cytosol angereichert werden. Wenn der entsprechende Stoff im Zellinneren auch noch einen pharmakologischen Effekt ausübt, dann spricht man von intrazellulärem Targeting. Das prominenteste Beispiel für ein solches Targeting ist wahrscheinlich MPP^+, das für den selektiven Zelltod dopaminerger Neuronen verantwortlich ist und bei dem es sich um einen Metaboliten oder eine Syntheseverunreinigung des synthetischen Opioids MPTP handelt (siehe Kapitel 3.12.4.1). Da MPP^+ ein hervorragendes Substrat für den DAT darstellt, wird es an den Stellen, in denen der DAT vermehrt vorkommt, auch aufgenommen [18] – und das ist die *Substantia nigra*. Da das geladene Molekül die dopaminergen Zellen nicht wieder verlassen kann, werden diese sukzessive zerstört, indem den Neuronen durch die Hemmung der NADH-Dehydrogenase der Atmungskette die Energieversorgung abgeschnitten wird [19]. Dies zeigt, dass die Transporter wie eine Pumpe in aller Regel nur in eine Richtung funktionieren. Daraus resultieren die *Parkinson*-ähnlichen Symptome. Des Weiteren wird diskutiert, dass das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie nach der Gabe bestimmter Anorektika des Phenethylamintyps damit zusammenhängt, dass sie eine hohe Substrat-Aktivität zum SERT haben [20].

2.) Als Weiteres kann ein Stoff den **Transporter hemmen**. Dadurch verbleibt im synaptischen Spalt mehr Neurotransmitter, der mit einem Rezeptor interagieren kann (Abb. 3). Das führt bis zu einer 400-mal höheren Monoamin-Konzentration im synaptischen Spalt als unter physiologischen Bedingungen [21, 22]. Solche Stoffe werden meist Wiederaufnahmehemmer genannt und finden oft als Arzneimittel Anwendung:

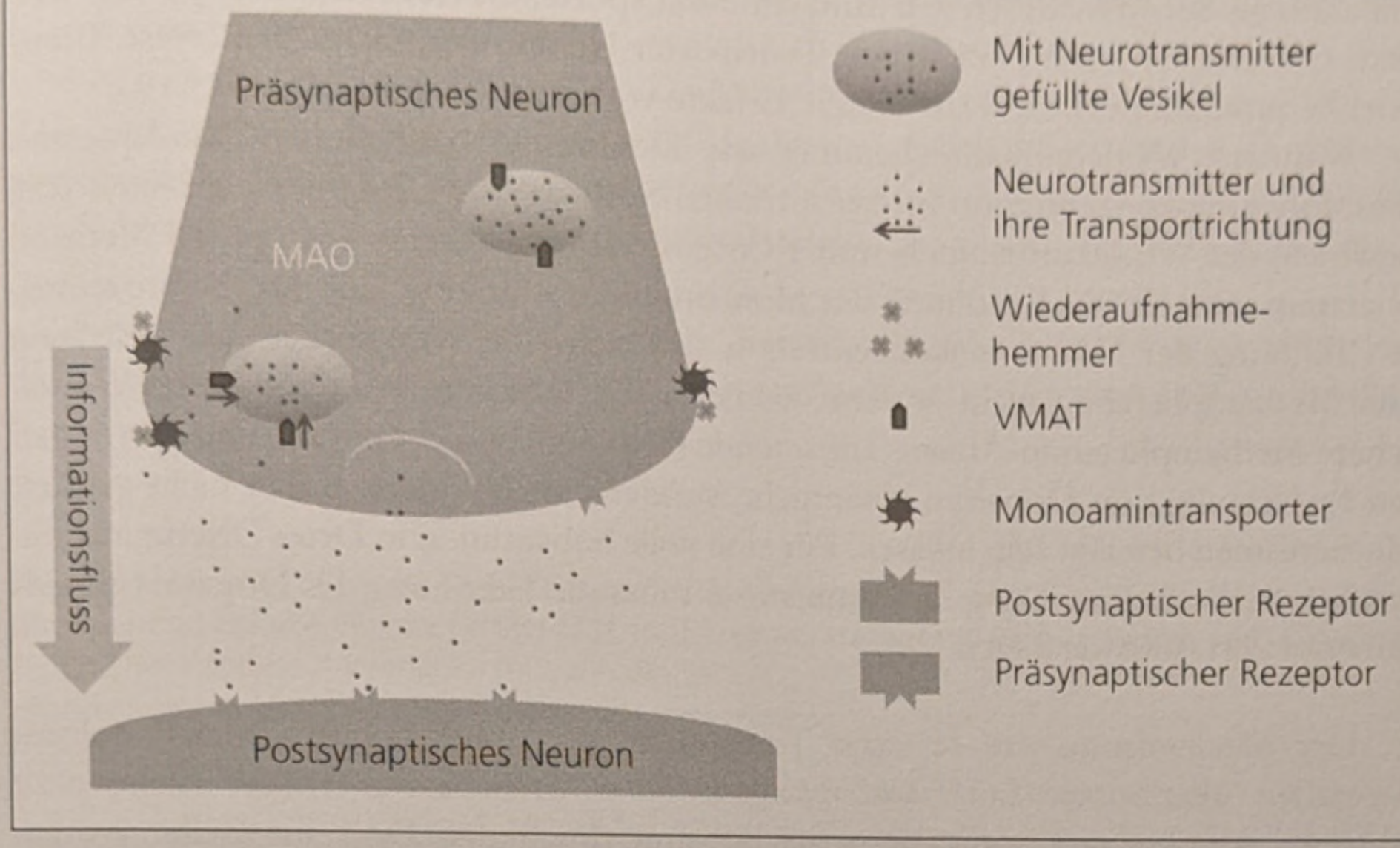


Abb. 3. Schematische Darstellung der durch Wiederaufnahmehemmer erhöhte Neurotransmitter-Konzentration

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Fluoxetin oder Citalopram werden meist als Antidepressiva verwendet. Alle trizyklischen Antidepressiva gehören in die Klasse der Monoamintransporter-Hemmstoffe. Sie hemmen in unterschiedlichen Verhältnissen den SERT und den NET.

Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRIs) wie Atomoxetin werden bei ADHS (=Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) verwendet.

DARIs nennt man Stoffe, die mehr oder weniger stark ausgeprägt den DAT hemmen. Dazu gehören z.B. Cocain, MDPV, Methylphenidat, Tesofensin, Amineptin, Bupropion, Amfonelsäure, Vanoxerin (GBR 12909) und (-)-2-β-Carbomethoxy-3-β-(4-fluorophenyl)tropan (β-CFT, WIN 35,428). Viele DAT-Inhibitoren zeigen am Menschen sehr bald nach einer Einnahme stimulierende und stimmungsaufhellende Effekte, die zu Missbrauch und Abhängigkeit führen können.

Umgekehrt kann mit Stoffen, die zusätzlich zum SERT oder zum NET auch den DAT hemmen, auch ein rascherer Eintritt der antidepressiven Wirkung erreicht werden, weshalb bei der Entwicklung neuerer Antidepressiva wieder versucht wird, Stoffe mit breitem Hemmspektrum für alle Monoamintransporter zu finden. In diesem Zusammenhang wird oft von sogenannten *Triple Inhibitors* gesprochen [23].

3.) Als dritte Möglichkeit gibt es den **Reverse Transport oder die Freisetzung**. Der exakte Mechanismus hierfür ist bisher noch nicht geklärt. Am Dopamintransporter sind die prominentesten Vertreter das Amphetamin und das Methamphetamin. Um einen solchen Reverse Transport oder eine Freisetzung auszulösen, müssen die Stoffe

zunächst als Substrate durch den Monoamintransporter ins Zellinnere transportiert werden. Das erklärt, warum ein starker Transporter-Hemmstoff auch den Reverse Transport hemmt. So blockt z.B. Cocain die Effekte von Amphetamin [24].

Während Wiederaufnahmehemmer wie Desipramin oder andere Antidepressiva die Monoaminkonzentration im synaptischen Spalt um etwa 200-400% erhöhen [25], bewirken der Wiederaufnahmehemmer Cocain oder der Reverse-Transporter Methamphetamin eine 1200% Erhöhung der Monoaminkonzentration [26]. Da die prozentuale Erhöhung der Monoaminkonzentration sich selbst bei chronischer Administration von Methamphetamin nicht änderte, schließen die Autoren aus, dass die bei chronischem Methamphetamin-Abusus auftretende Gewöhnung nicht nur mit einer verringerten Freisetzung von Dopamin einhergeht, sondern noch andere, bisher nicht geklärte Mechanismen beteiligt sein müssen. Für eine volle Substitution in Drug-Discrimination-Studien (siehe Exkurs Drug Discrimination) muss die Erhöhung des Dopaminspiegels um etwa 200–400% erfolgen [26].

Der Mechanismus des reversen Transports von Amphetamin wird z.B. folgendermaßen über einen *Facilitated-Exchange-Diffusion*-Mechanismus erklärt (siehe dazu Abb. 4): Amphetamin wird zuerst als Substrat durch den DAT ins Zellinnere geschleust. Im Gegenzug (Exchange) kann im Moment des Einschleusens frei herumschwimmendes, also nicht in Vesikel gepacktes Dopamin die Zelle über den DAT verlassen. Unter normalen Umständen findet sich Dopamin aber in Vesikeln verpackt und kann in diesem gebundenen Zustand nicht über den Monoamintransporter hinausgeschleust werden. Im Zellinneren wird Amphetamin selbst nun auch über den VMAT in die Vesikel eingeschleust und verdrängt dort den Neurotransmitter, der darin

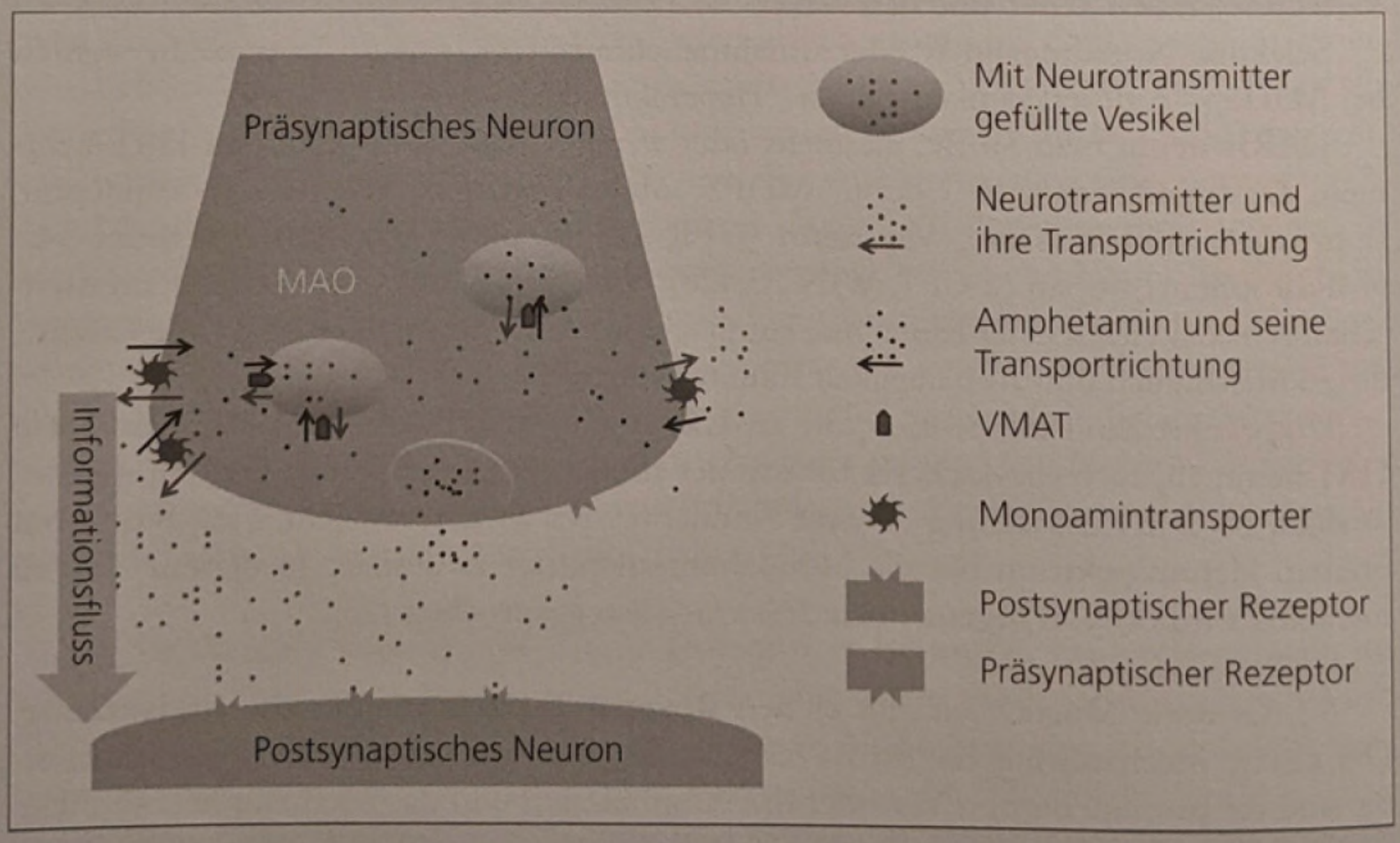


Abb. 4. Schematische Darstellung des durch Freisetzer erzeugten Reverse Transports

gespeichert war. Nun befindet sich Amphetamin in den Vesikel und der Neurotransmitter schwimmt frei im Cytosol herum, was an sich ein unnatürlicher Zustand ist. Dort wird er teilweise abgebaut. Der größte Teil kann jedoch im Austausch gegen neu in die Zelle eindringendes Amphetamin nach außen „revers" transportiert werden. Der Transporter wird zudem durch Amphetamin in seiner Funktion gehemmt, so dass die vielen freigesetzten Neurotransmitter nicht gleich wieder ins Zellinnere transportiert werden.

Aus der Tabelle 1 lässt sich erkennen, in welchem Maß verschiedene Stoffe die Transporter hemmen bzw. eine Freisetzung verursachen. Es liegt eine gute Korrelation

Tabelle 1. Pharmakologische Profile ausgewählter Verbindungen in NE-, 5-HT- und DA-Freisetzung (Release) und Uptake-Inhibitionstests [28]. In der ersten Hälfte sind eher Freisetzer, in der zweiten Hälfte eher Wiederaufnahmehemmer aufgelistet.

Substanz	NE Release IC_{50}, nM	NE Uptake K_i, nM	5-HT Release IC_{50}, nM	5-HT Uptake K_i, nM	DA Release IC_{50}, nM	DA Uptake K_i, nM
Eher Freisetzer:						
Aminorex	26.4	54.5	193	1244	49.4	216
Chlorphentermin	>10000	451	30.9	388	2650	3940
Phentermin	39.4	244	3511	13900	262	1580
S-Amphetamin	7.07	38.9	1765	3830	24.8	34
R-Methamphetamin	28.5	234	4640	14000	416	4840
S-Methamphetamin	12.3	48.0	736	2137	24.5	114
S-Dexfenfluramin	302	1290	51.7	150	>10000	22000
rac-Fenfluramin	739	1987	79.3	269	>10000	23700
[*1R,2S*]-Ephedrin	72.4	225	>10000	>50000	1350	4398
Tyramin	40.6	72.5	2775	1556	119	106
MDMA	77.4	462	56.6	238	376	1572
Norepinephrin	164	63.9	>10000	>50000	869	357
Dopamin	66.2	40.3	>10000	6489	86.9	38.3
Serotonin	>10000	3013	44.4	16.7	>10000	2703
Eher Wiederaufnahmehemmer:						
Cocain	>10000	779	>10000	304	>10000	478
Mazindol	>10000	2.88	>10000	272	>10000	25.9
Desipramin	>10000	8.32	>10000	350	>10000	5946
Fluoxetin	>10000	688	>10000	9.6	>10000	>5000
Citalopram	>10000	4332	>10000	2.4	>10000	20485
S-Pyrovaleron[a)]	n.b.[d)]	109	n.b.	2220	n.b.	18.1
R-Pyrovaleron[a)]	n.b.	>10000	n.b.	>10000	n.b.	1330
Methylphenidat[b)]	n.b.	339	n.b.	>10000	n.b.	34
Bupropion[b)]	n.b.	>10000	n.b.	>10000	n.b.	562
(+)-CPCA (Nocain)[c)]	n.b.	90	n.b.	5900	n.b.	276

a) [29]. b) [30]. c) [31]. d) nicht bestimmt.

zwischen *Freisetzung* und *Wiederaufnahmehemmung* vor. Aus der Tabelle ist auch zu entnehmen, dass keiner der Stoffe ein Freisetzer ist, ohne auch die Wiederaufnahme zu hemmen. Umgekehrt führt keines der verwendeten Antidepressiva (hier: Desipramin, Citalopram, Fluoxetin) zu einer Freisetzung von Monoaminen, was durch einen IC_{50} > 10000nM deutlich wird. In der Regel fällt die Intensität (K_i-Wert) der Wiederaufnahmehemmung schwächer aus, als der freisetzende Effekt (IC_{50}-Wert). Das macht auch Sinn, da eine zu starke Wiederaufnahmehemmung die Aufnahme des jeweiligen Stoffes, der als Freisetzer fungiert, sowie die weiteren Effekte blockieren würde.

Aus der Tabelle 1 wird auch ersichtlich, dass Neurotransmitter und biogene Amine (hier Dopamin, Serotonin, Norepinephrin und Tyramin) die Funktion der Monoamintransporter regulieren. Oral aufgenommenes Tyramin wird rasch durch die Transporter in die Zelle aufgenommen, wo es enzymatisch durch die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut wird. Bei gehemmter MAO kann Tyramin als Reverse-Transporter fungieren und Noradrenalin freisetzen, was dann zum gesteigerten Blutdruck führt (Tyramin-Effekt; siehe Exkurs Aminoxidasen) [27].

Obwohl Freisetzer auch als Wiederaufnahmehemmer fungieren, muss ihr Bindungsmodus ein anderer sein als der von klassischen und reinen Wiederaufnahmehemmer. So ist z. B. der Freisetzer MDMA (Ecstasy, siehe Kapitel 7.5.6), der gleichzeitig auch die Wiederaufnahme von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin hemmt, nicht in der Lage, in Radioligand-Verdrängungsstudien tritiierte Radioliganden (Citalopram für SERT, GBR 12935 für DAT und Nisoxetin für Norepinephrin) zu verdrängen [32].

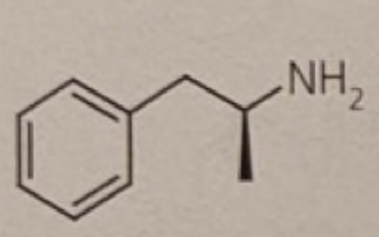
4.) Schließlich ist es denkbar, dass Stoffe modulierende Eigenschaften auf den Transporter ausüben. So führt z.B. eine Proteinkinase-C-induzierte **Phosphorylierung** des Transporters nicht nur zu veränderten Transporteigenschaften, sondern kann auch eine **Internalisierung** des Transporters zur Folge haben (siehe auch Exkurs Aspekte der molekularen Pharmakologie) [33]. Das bedeutet, dass der komplette Transporter – analog zu den GPCRs – durch einen endocytoseartigen Prozess von der Zelloberfläche verschwindet und ins Cytoplasma transportiert werden kann. Im Zellinneren kann er entweder enzymatisch abgebaut oder an anderer Stelle wieder an die Zelloberfläche transportiert werden. Bisher wird dieser Ansatz zur Regulation des Transporterhaushaltes therapeutisch noch nicht genutzt. Neueste Untersuchungen zeigten, dass eine geringe Gabe von Amphetamin zur Folge hat, dass solche im Zellinneren ruhenden Dopamintransporter wieder vermehrt an die Zelloberfläche transportiert werden [34].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Monoamintransporter jede Sekunde in unserem Körper aktiv sind und ein Gleichgewicht unter den Neurotransmittern herstellen. Darüber hinaus stellen sie auch für viele Xenobiotika das Tor ins Zellinnere dar, wo die Stoffe unter Umständen ungeahnte Effekte haben können. Diese Tatsache könnte auch für ein gezieltes intrazelluläres Targeting verwendet werden. Auch die eher „unpopulären" Transporter, wie der OCT und PMAT, gewinnen zunehmend an Bedeutung und könnten auch therapeutische Relevanz erlangen [35]. Zur weiteren Vertiefung in das Thema sind die beiden Reviews von *Torres* [33] und *Sulzer* sehr zu empfehlen [8].

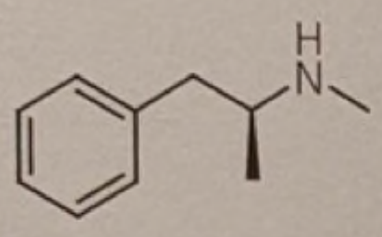
Generell zu beobachtende Struktur-Wirkungs-Beziehungen an Monoamintransportern

Wenn man nur die einfachen Phenethylaminderivate betrachtet, die ihre Wirkung über Monoamintransporter vermitteln, so fallen einige Struktur-Wirkungsbeziehungen auf. Sie scheinen unabhängig davon zu gelten, ob die Stoffe als Wiederaufnahmehemmer oder Freisetzer fungieren, und beziehen *In-vivo*-Effekte mit ein. Insofern kann man nicht von echten SARs sprechen. Im folgenden Abschnitt sollen tatsächlich nur generell und qualitativ beobachtete Trends wiedergegeben werden. *In-vivo*-Effekte sind zwar eine Reflektion, lassen aber nicht direkt auf die zugrundeliegenden Mechanismen schließen. Es wird auch nicht näher spezifiziert, um welche Monoamintransporter es sich handelt.

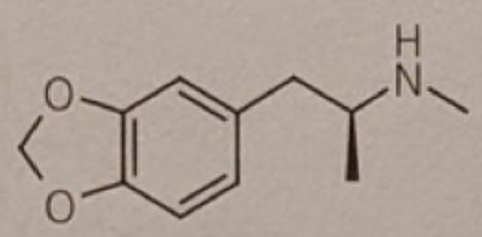
Als erstes fällt zur Stereochemie der Substanzen auf, dass die Eutomere in der α-Position meist gleich konfiguriert sind, sie tragen *S*-Konfiguration. Das gilt für die Freisetzer Amphetamin (**1**), Methamphetamin (**2**), MDMA (**3**), Fenfluramin (**4**) und Ephedrin (**5**) genauso wie für die Wiederaufnahmehemmer Pyrovaleron (**6**) Prolintan (**7**).



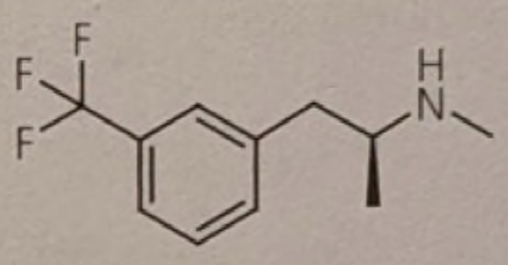
1; (+)-*S*-Amphetamin



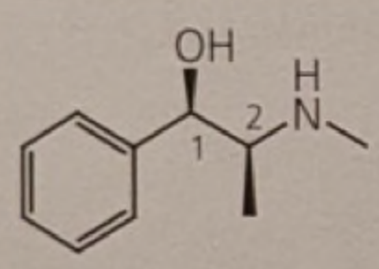
2; (+)-*S*-Methamphetamin



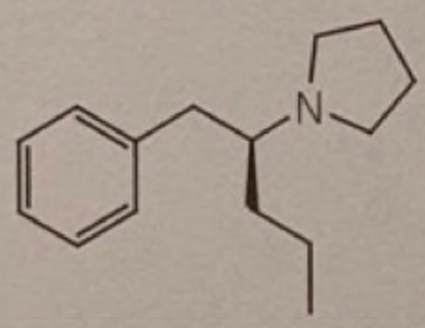
3; (+)-*S*-MDMA



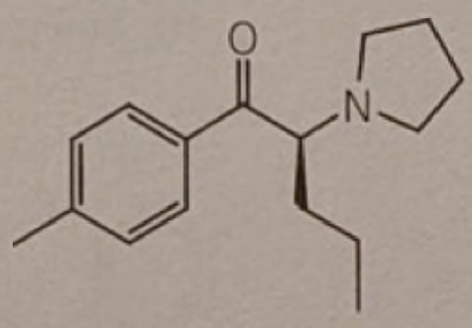
4; (+)-*S*-Fenfluramin



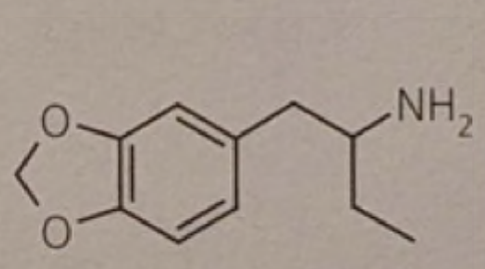
5; (-)-[1*R*,2*S*]-Ephedrin



6; (+)-*S*-Prolintan



7; (+)-*S*-Pyrovaleron



8; BDB

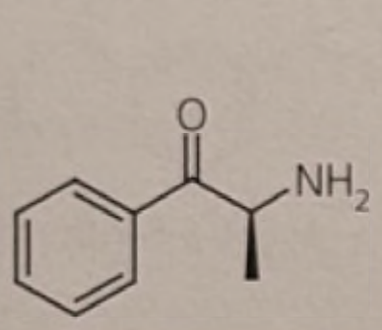
Bei Psychedelika, die an Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren wirken, ist das *R*-Isomer das Wirkstärkere (siehe Kapitel 8.5.14). Generell werden bei Phenethylaminen, die transportervermittelt wirken, an der Seitenkette mehr strukturelle Variationen toleriert, als bei den Rezeptorliganden. So ist eine Homologisierung der α-Methylgruppe zu einer Ethyl- oder Propylgruppe der Wirkung am Transporter nicht abträglich. Das fiel schon *Shulgin* bei *In-vivo*-Versuchen mit der Verbindung BDB (**8**) und ähnlichen Derivaten auf [36] (siehe auch Kapitel 7.5.7.2). Zu den genannten Verbindungen fehlen leider pharmakologische *In-vitro*-Daten. Die beschriebenen MDMA-artigen Effekte und die Tatsache, dass diese Strukturvariation bei klassischen Psychedelika, die über 5-HT_2-Rezeptoren wirken, zum Wirkungsverlust führt, gibt Anlass zur Annahme, dass ähnlich wie bei MDMA (**3**) auch Monoamintransporter für die Wirkung von BDB (**8**) verantwortlich sind. Auch bei Prolintan (**6**, siehe Kapitel 3.2.1) und Pyrovaleron (**7**, siehe Kapitel 3.5 und 6.3.6) ist die α-Methylgruppe homologisiert.

In β-Position von transporteraktiven Phenethylaminen können ebenfalls Substituenten eingeführt werden, ohne dass die Interaktion mit den Monoamintransportern

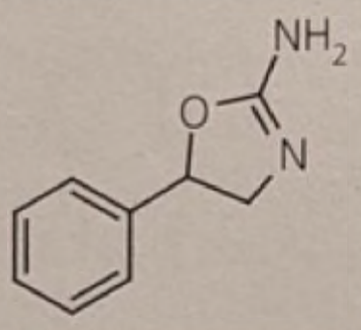
maßgeblich beeinträchtigt wird. Eine β-Hydroxygruppe ist bei den Ephedrinderivaten (**5**, siehe Kapitel 3.5) vorhanden, während bei den Cathinonen (**9**, siehe Kapitel 3.5) eine β-Keto-Funktion vertreten ist. Der Sauerstoff kann sogar wie bei Aminorexderivaten (**10**, siehe Kapitel 3.12.3) oder Phenmetrazin (**11**, siehe Kapitel 3.12.4.3) auch in einem Ringsystem mit dem Stickstoff verknüpft sein. Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, sind die Verbindungen alle Freisetzer und Wiederaufnahmehemmer.

Sobald die Seitenkette in ein heterocyclisches Grundgerüst eingebunden ist und zwei Chiralitätszentren vorhanden sind, kann keine einheitliche Aussage mehr zur Stereochemie in α-Position gemacht werden.

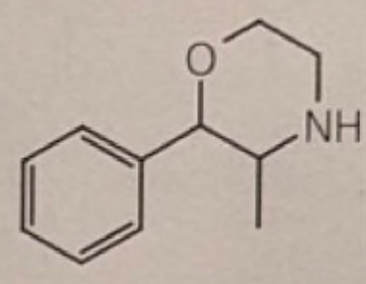
Einige Wiederaufnahmehemmer wie z.B. Methylphenidat (**12**, siehe Kapitel 3.12.4.1) und Nocain ((+)-CPCA; **13**) tragen in β-Position auch eine Estergruppe. Im Fall von MDA (**14**, siehe Kapitel 7.5.7.1) konnte gezeigt werden, dass am Stickstoff für die Interaktion mit Monoamintransportern nicht unbedingt ein Substituent nötig ist. Im Falle von MDA (**14**) wurde allerdings nebst der Transporterinteraktion (der Freisetzung und Wiederaufnahmehemmung) auch noch eine schwache agonistische Aktivität an Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren festgestellt, die bei *N*-Alkylierung zu MDMA (**3**) zunehmend verloren geht.



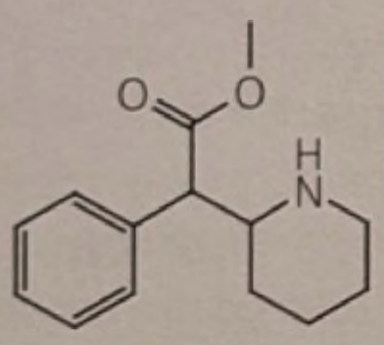
9; (+)-*S*-Cathinon



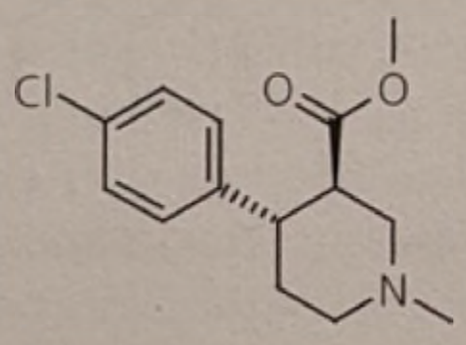
10; Aminorex



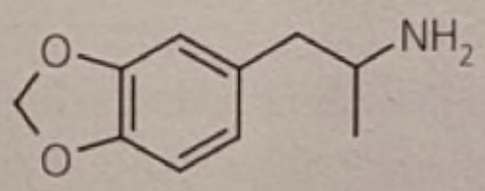
11; Phenmetrazin



12; Methylphenidat



13; Nocain



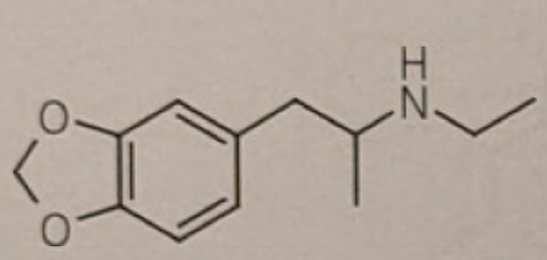
14; MDA

Eine Ethylgruppe am Stickstoff wird ebenfalls toleriert. Bereits *Shulgin* stellte fest, dass MDEA (**15**, siehe Kapitel 7.5.7.1) und MDMA (**3**) in ihrer Wirkung und Dosis ähnlich sind. Das lässt sich auch auf Etilefrin (**16**) [37] oder Bupropion (**17**, siehe Kapitel 6.2.3.3) ausweiten.

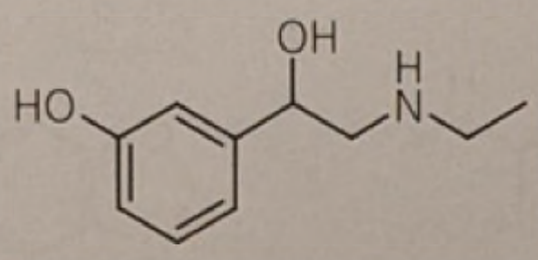
In Ethyl-J (**18**, siehe Kapitel 7.5.5) wurde gleichzeitig eine α- und *N*-Homologisierung durchgeführt; dieses Derivat erwies sich nur noch als schwach aktiv im Menschen. Eine Dialkylierung führt vor allem zu akut wirksamen Stimulanzien, wenn gleichzeitig eine β-Ketogruppe vorhanden ist. Als Beispiele dienen die potenten Pyrovalerone (siehe Kapitel 3.5 und 6.3.6), bei denen der Stickstoff in einen Pyrrolring eingebunden ist. Das Anorektikum Diethylpropion (**19**, siehe Kapitel 3.5) beweist, dass auch eine *N,N*-Diethylierung bei vorhandener β-Ketogruppe toleriert wird. Hinsichtlich der exakten Pharmakologie gehen durch eine Dialkylierung von β-Ketoderivaten die freisetzenden

Eigenschaften verloren, während eine Hemmung der Transporter bestehen bleibt. Wie man an Pyrovaleron (**7**), Methylphenidat (**12**) oder Cocain sehen kann, müssen die reinen Inhibitoren nicht weniger stark stimulierend und suchterzeugend sein als die Freisetzer Amphetamin (**1**) oder Methamphetamin (**2**).

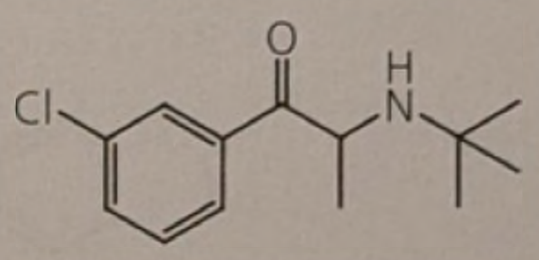
Eine Dialkylierung bei fehlender β-Ketogruppe untersuchte *Shulgin* mit MDDM (**20**, siehe Kapitel 7.5.7.3) und fand zumindest im Selbstversuch keine akute Wirkung. Das muss nicht heißen, dass die Verbindung nicht an den Monoamintransportern wirkt; um darüber eine definitive Aussage zu machen, wären *In-vitro*-Assays erforderlich. Das Ketoderivat Pyrovaleron (**7**) wurde als ehemals vermarktetes Stimulans mit 20–80mg täglich dosiert [38]. Wird die Ketogruppe und *para*-Methylgruppe entfernt, erhält man Prolintan (**6**, siehe Kapitel 3.2.1), für das als Arzneistoff eine Einzeldosis von 15–30mg angegeben wurde [39]. Der Vergleich legt nahe, dass Pyrovaleron (**7**) etwas schwächer wirksam ist als sein Desoxy-Gegenspieler Prolintan (**6**).



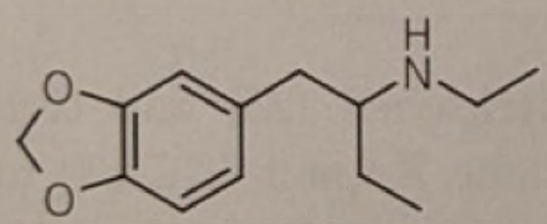
15; MDEA



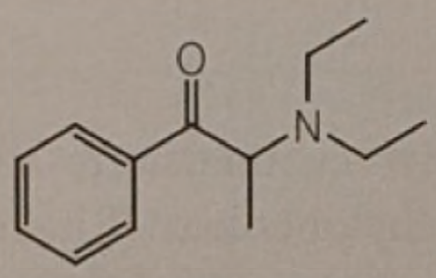
16; Etilefrin



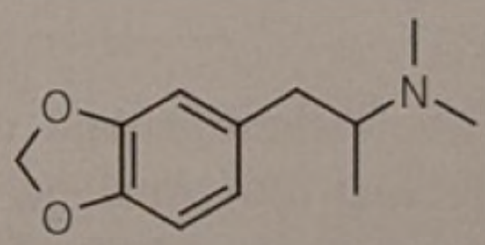
17; Bupropion



18; ETHYL-J



19; Diethylpropion

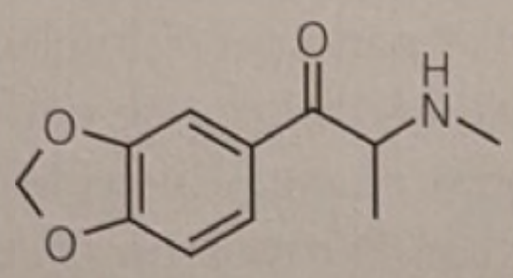


20; MDDM

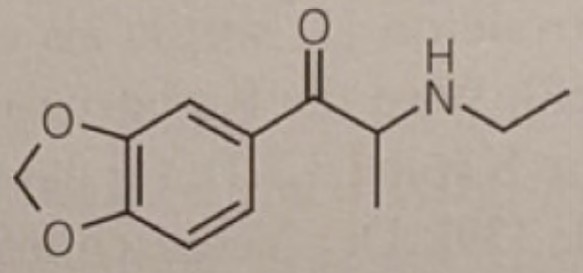
Am Aromaten ist das prominenteste Substitutionsmuster der Methylendioxyring, der vor allem bei Serotoninfreisetzern wie MDMA (**3**) vorhanden ist. *Nichols* et al. konnten zeigen, dass mit einer 4-Methylthio- oder 4-Methoxygruppe in Amphetaminen ebenfalls potente und zugleich selektive 5-HT-Freisetzer erhalten werden [40]. Eine Aryl-Methylierung von MDA (**14**) wurde ebenfalls untersucht [41]. Die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin wird dabei meist aufrechterhalten, während die Dopamin- und Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmung durch die Aryl-Methylierung um über Faktor 10 abgeschwächt wird.

Für hohe Affinität zum DAT wird häufig eine 3,4-Dichloro-Substitution verwendet. Die vielseitig variierbaren Stellen erklären auch, weshalb immer wieder von neuen „Designerdrogen" wie den substituierten und homologisierten Cathinonen Methylon (**21**), Ethylon (**22**), Butylon (**23**) und MDPV (**24**) die Rede ist, die auf dem Schwarzmarkt auftauchen (siehe Kapitel 7.5.7.3). Sie alle zeigen durch ihre strukturelle Variation eine etwas unterschiedliche Selektivität in der Interaktion mit den Monoamintransportern, was unter anderem schließlich auch zu der unterschiedlichen Wirkung im Menschen führt (Richtung Stimulans und/oder Entaktogen).

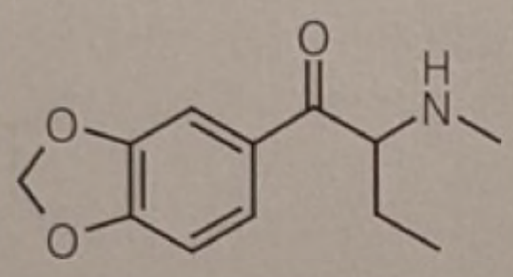
Die resultierenden Verbindungen sind bezüglich ihrer Selektivität schwer einzuschätzen. Wie man bei den Pyrovaleronen sehen kann, können sehr potente Verbindungen aus solchen strukturellen Variationen entstehen, deren Humandosis etwa 30-mal geringer ist als bei MDMA (MDPV ~3–7mg, MDMA ~80–150mg). Qualitativ unterscheiden sich die Wirkungen der beiden erwähnten Verbindungen sehr stark. Während MDPV (**24**) vor allem als Stimulans wirkt, ist MDMA (**3**) in erster Linie ein Entaktogen.



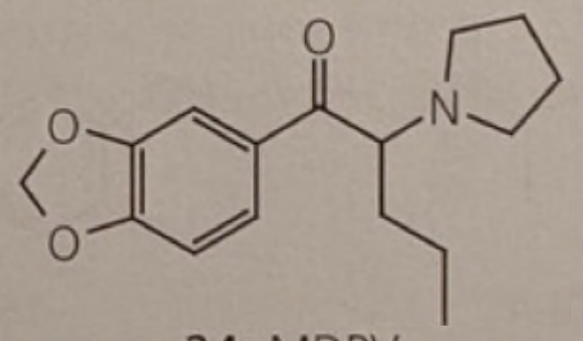
21; Methylon



22; Ethylon

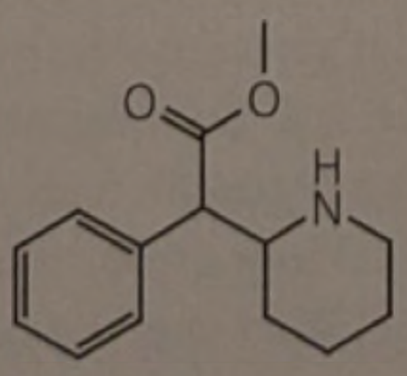


23; Butylon

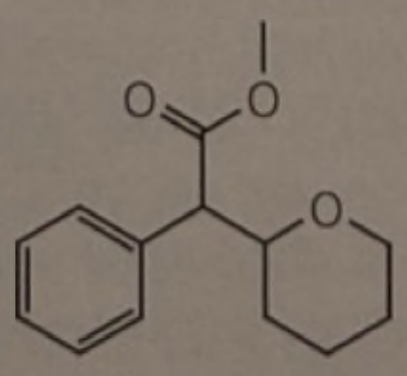


24; MDPV

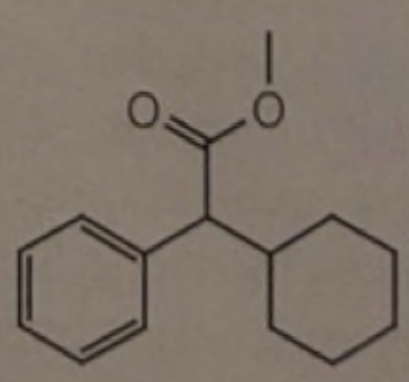
Die Arbeitsgruppe um *Meltzer* synthetisierte die oxacyclischen (**25**) and carbacyclischen (**26**) Analoge von Methylphenidat (Ritalin; **12**, siehe Kapitel 3.12.4.1) und stellten fest, dass *in vitro* für die Hemmung des DAT überhaupt kein basischer Stickstoff vonnöten ist [42]. Diese Beobachtung zeigt, wie gravierend sich die Struktur-Wirkungs-Beziehungen zwischen Transportern und G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) unterscheiden können. An den aminischen GPCR ist für die Bindung an den Rezeptor die Ausbildung einer Salzbrücke zu einem Aspartat essenziell (siehe Exkurs Aspekte der molekularen Pharmakologie) und Verbindungen ohne Stickstoff zeigen keine Affinität zu GPCRs. Falls sich diese Beobachtung auch noch auf andere Transporter übertragen ließe, wäre eine Unzahl an neuen Verbindungen denkbar, deren Pharmakologie auf Grund der gesteigerten Lipophilie und sonstigen veränderten physikochemischen Eigenschaften nicht mit den stickstoffhaltigen Analoga vergleichbar wäre. Die Tatsache, dass für die Wirkung von Methylphenidat überhaupt kein basisches Stickstoffatom vonnöten ist, erschwert zusätzlich ein Aufstellen von klaren Regeln bezüglich Struktur-Wirkungs-Beziehungen.



12; Methylphenidat (Ritalin)



25



26

Hier kann man weitere Informationen zur Interaktion mit Monoamintransportern finden:

- Kapitel 1
- Kapitel 2.3.2
- Kapitel 3.1.1.1 (unter Pharmakologische und subjektive Effekte)
- Kapitel 3.2.1
- Kapitel 3.5
- Kapitel 3.6
- Kapitel 3.10
- Kapitel 3.12.3, 3.12.4.1, 3.12.4.2, 3.12.4.3
- Kapitel 3.15
- Kapitel 6.2.2.2
- Kapitel 6.3.6, 6.3.8
- Kapitel 7.1.1
- Kapitel 7.5.1, 7.5.2, 7.5.6.3, 7.5.6.4, 7.5.7.3, 7.5.7.4, 7.5.8
- Kapitel 8.1.1

Literatur

[1] E. Carboni, G. L. Tanda, R. Frau, G. Di Chiara. *J. Neurochem.* **1990**, *55*, 1067.

[2] J. A. Moron, A. Brockington, R. A. Wise, B. A. Rocha, B. T. Hope. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 389.

[3] D. Taubert, G. Grimberg, W. Stenzel, E. Schomig. *PLoS One* **2007**, *2*, e385.

[4] K. Engel, J. Wang. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *68*, 1397.

[5] R. J. Reimer, E. A. Fon, R. H. Edwards. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1998**, *8*, 405.

[6] E. Weihe, L. E. Eiden. *FASEB J.* **2000**, *14*, 2435.

[7] G. Zheng, L. P. Dwoskin, P. A. Crooks. *AAPS J.* **2006**, *8*, E682.

[8] D. Sulzer, M. S. Sonders, N. W. Poulsen, A. Galli. *Prog. Neurobiol.* **2005**, *75*, 406.

[9] H. Khoshbouei, H. Wang, J. D. Lechleiter, J. A. Javitch, A. Galli. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 12070.

[10] N. Chen, M. E. Reith. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *479*, 213.

[11] S. Seidel, E. A. Singer, H. Just, H. Farhan, P. Scholze, O. Kudlacek, M. Holy, K. Koppatz, P. Krivanek, M. Freissmuth, H. H. Sitte. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 140.

[12] H. H. Sitte, H. Farhan, J. A. Javitch. *Mol. Interv.* **2004**, *4*, 38.

[13] A. W. Ravna, I. Sylte, S. G. Dahl. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2003**, *17*, 367.

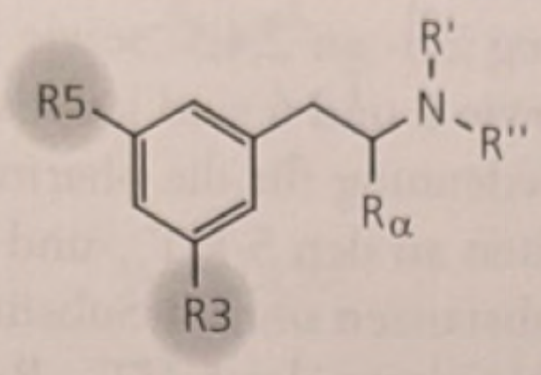
[14] X. Huang, C. G. Zhan. *Biophys. J.* **2007**, *93*, 3627.

[15] T. Beuming, J. Kniazeff, M. L. Bergmann, L. Shi, L. Gracia, K. Raniszewska, A. H. Newman, J. A. Javitch, H. Weinstein, U. Gether, C. J. Loland. *Nat. Neurosci.* **2008**, *11*, 780.

[16] S. K. Singh, A. Yamashita, E. Gouaux. *Nature* **2007**, *448*, 952.
[17] M. C. Mithoefer, M. T. Wagner, A. T. Mithoefer, L. Jerome, R. Doblin. *J. Psychopharmacol.* **2011**, *25*, 439.
[18] R. R. Gainetdinov, F. Fumagalli, S. R. Jones, M. G. Caron. *J. Neurochem.* **1997**, *69*, 1322.
[19] W. J. Nicklas, I. Vyas, R. E. Heikkila. *Life Sci.* **1985**, *36*, 2503.
[20] R. B. Rothman, D. Zolkowska, M. H. Baumann. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, *1139*, 268.
[21] J. Izawa, K. Yamanashi, T. Asakura, Y. Misu, Y. Goshima. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *549*, 84.
[22] P. W. Czoty, A. Makriyannis, J. Bergman. *Psychopharmacology (Berl)* **2004**, *175*, 170.
[23] M. J. Millan. *Neurotherapeutics* **2009**, *6*, 53.
[24] R. E. Heikkila, H. Orlansky, C. Mytilineou, G. Cohen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1975**, *194*, 47.
[25] Y. Aono, T. Saigusa, S. Watanabe, T. Iwakami, N. Mizoguchi, H. Ikeda, K. Ishige, K. Tomiyama, Y. Oi, K. Ueda, W. D. Rausch, J. L. Waddington, Y. Ito, N. Koshikawa, A. R. Cools. *J. Neural. Transm.* **2007**, *114*, 1135.
[26] R. I. Desai, C. A. Paronis, J. Martin, R. Desai, J. Bergman. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, *333*, 834.
[27] M. B. Youdim, M. Weinstock. *Neurotoxicology* **2004**, *25*, 243.
[28] R. B. Rothman, M. H. Baumann, C. M. Dersch, D. V. Romero, K. C. Rice, F. I. Carroll, J. S. Partilla. *Synapse* **2001**, *39*, 32.
[29] P. C. Meltzer, D. Butler, J. R. Deschamps, B. K. Madras. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1420.
[30] F. P. Bymaster, J. S. Katner, D. L. Nelson, S. K. Hemrick-Luecke, P. G. Threlkeld, J. H. Heiligenstein, S. M. Morin, D. R. Gehlert, K. W. Perry. *Neuropsychopharmacology* **2002**, *27*, 699.
[31] A. P. Kozikowski, K. M. Johnson, O. Deschaux, B. C. Bandyopadhyay, G. L. Araldi, G. Carmona, P. Munzar, M. P. Smith, R. L. Balster, P. M. Beardsley, S. R. Tella. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 143.
[32] N. P. D. S. Program. PDSP Ki Database. http://pdsp.med.unc.edu/kidb.php
[33] G. E. Torres, R. R. Gainetdinov, M. G. Caron. *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, *4*, 13.
[34] C. A. Furman, R. Chen, B. Guptaroy, M. Zhang, R. W. Holz, M. Gnegy. *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 3328.
[35] L. C. Daws. *Pharmacol. Ther.* **2009**, *121*, 89.
[36] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[37] B. R. Frost, T. N. Halloran, D. B. Frewin, D. C. Gerke, J. A. Downey. *J. Pharm. Pharmacol.* **1978**, *30*, 628.
[38] http://www.slschofield.com/medicine/psychiatric_drugs_chart.html, abgerufen am 20. April 2012.
[39] A. N. Nicholson, B. M. Stone, M. M. Jones. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1980**, *10*, 465.
[40] Q. Li, I. Murakami, S. Stall, A. D. Levy, M. S. Brownfield, D. E. Nichols, L. D. Van de Kar. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 1261.

[41] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch, A. T. Shulgin, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1001.
[42] P. C. Meltzer, P. Wang, P. Blundell, B. K. Madras. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1538.
[43] http://www.rcsb.org/pdb/

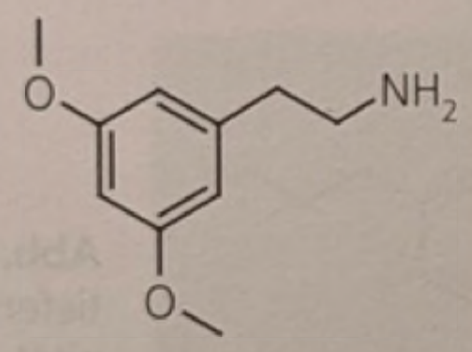
7.6. 3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine



Bei der Suche nach Phenylalkylaminstrukturen, die eine 3,5-Disubstitution tragen, gelangt man nur an eine Handvoll wissenschaftlicher Artikel. Dies dürfte in der frühen Erkenntnis liegen, dass derartige Verbindungen nur unbedeutsame Aktivitäten zeigen. Sie wurden in Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen mit einbezogen und sind wohl vor allem deshalb in einigen wissenschaftlichen Aufzeichnungen vertreten.

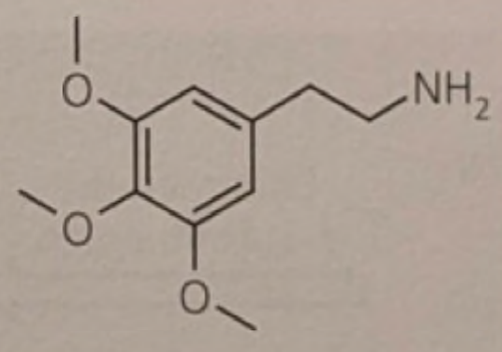
7.6.1. Auswahl einiger 3,5-disubstituierter Phenylalkylamine

Der bekannteste Vertreter der 3,5-disubstituierten Phenylalkylamine ist 3,5-Dimethoxyphenethylamin (3,5-DMPEA; **1**). Seine chemische Struktur erinnert an die psychedelisch wirksame Verbindung Mescalin (**2**).



1

3,5-DMPEA



2

Mescalin

Im Jahr 1958 untersuchten *Benington* et al. anhand einer Reihe verschieden substituierter Phenylalkylamine den Einfluss der Struktur auf das Verhalten von Katzen [1]. Darin enthalten war auch 3,5-Dimethoxyphenethylamin (**1**). Die Untersuchungskriterien wie pilomotorische Reaktion (Gänsehaut), Palpitation (Herzklopfen), Fauchen, Mydriasis (Pupillenerweiterung), aggressives Verhalten und Speichelfluss wurden durch **1** nicht beeinflusst, jedoch zogen sich die Versuchstiere mäßig zurück (jeweils 25mg/kg i.m.). Die Deaminierungsrate diverser Phenylalkylamine, inklusive 3,5-Dimethoxyphenethylamin (**1**) durch die MAO (Kaninchenleber) wurde von *Clark* et al. bestimmt [2] (siehe Tabelle 1 im Kapitel 8.6).

Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass 3,5-Dimethoxyphenethylamin (**1**) im Menschen psychoaktiv ist. Um eine Abschätzung darüber zu erlangen, kann man den folgenden strukturellen Vergleich ziehen. Das strukturell verwandte Mescalin (**2**) benötigt im Vergleich zu anderen Psychedelika eine hohe Dosis zum Erzeugen psychoaktiver Effekte (180–360mg

[3], siehe Kapitel 8.4.1). Durch Diversifizieren des 4-Substituenten kann dessen biologische Aktivität stark moduliert werden (siehe Kapitel 8.4.8.2 und 8.4.9.1), dies gilt beispielsweise für die 5-HT_2-Rezeptor-Affinitäten sowie Effekte im Menschen. Wie bereits in Kapitel 7.3.1 und 7.4.1 in der Gegenüberstellung 2,5- zu 2,4,5- sowie 2,6- zu 2,4,6-Substitution gezeigt wurde (die Positionen 2 und 5, sowie 2 und 6 sind jeweils mit MeO-Gruppen besetzt), hat der 4-Substituent eine kritische Bedeutung für die pharmakologische Wirkung: Ohne dessen Anwesenheit sind die Affinitäten an den 5-HT_{2A}-und 5-HT_{2C}-Bindungsstellen lediglich im mikromolaren Bereich, und Substanzen ohne 4-Substituent erwiesen sich im Menschen weitgehend als wirkungslos (das Aktivieren des 5-HT_{2A}-Rezeptors wird primär für die Wirkung von psychedelischen Phenylalkylaminen verantwortlich gemacht, siehe Kapitel 8.5.1). Dass dies auch bei der Gegenüberstellung der 3,5- mit den 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen der Fall ist, kann zumindest mit Bindungsaffinitäten zum jetzigen Zeitpunkt nicht grundlegend untermauert werden. *Dowd* et al. zeigten für 3,5-DMA (**3**) eine äußerst geringe Affinität zu [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT_{2A}- sowie [^{3}H]Mesulergin markierten r5-HT_{2C}-Rezeptoren (beide K_i> 10000nM) [4]. Mescalin (**2**), das eine 4-MeO-Gruppe trägt, zeigte zum [^{3}H]Ketanserin markierten h5-HT_{2A}-Rezeptor auch nur eine Affinität von K_i= 5500nM (zum [^{125}I]DOI markierten h5-HT_{2A}-Rezeptor betrug die Affinität K_i= 551nM) [5] (Anmerkung: Mescalin (**2**) trägt im Gegensatz zu 3,5-DMA (**3**) keine α-Me-Gruppe; diese hat jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Rezeptoraffinitäten, siehe Tabelle 4 im Kapitel 8.4.10 sowie Tabelle 14 im Kapitel 8.5.15). Jedoch darf aufgrund von Analogieprinzipien auch hier angenommen werden, dass ohne das Vorhandensein eines 4-Substituenten die 3,5-Dimethoxyphenylalkylamine weitgehend wirkungslos sind (Abb. 1).

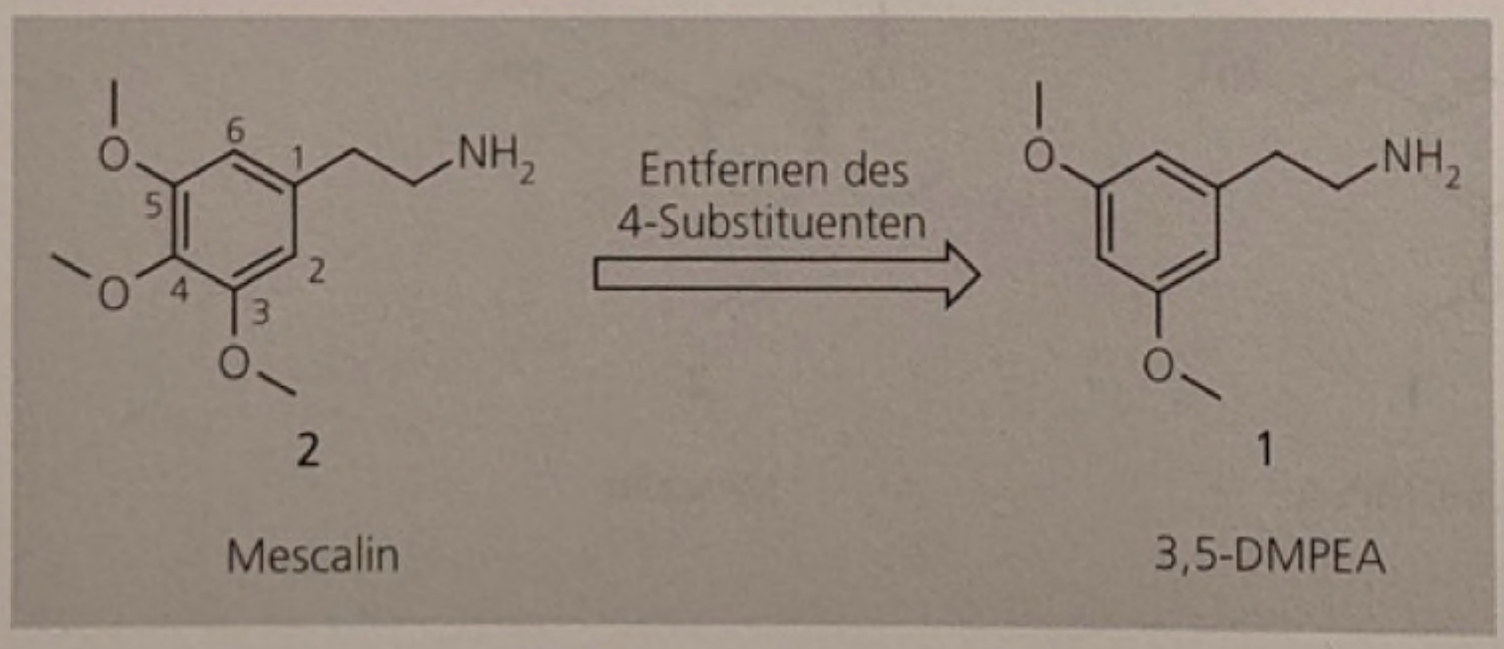
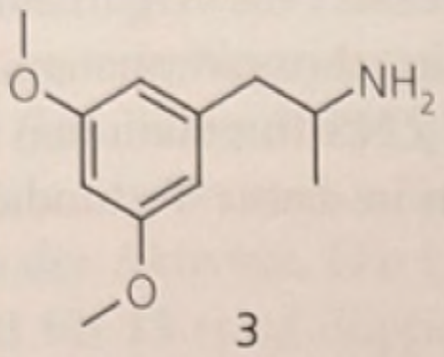


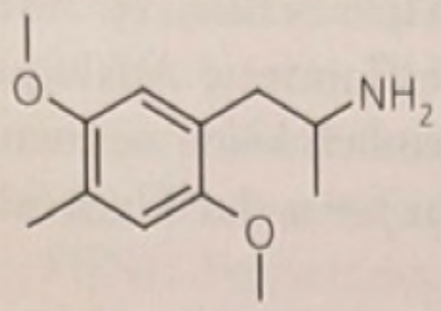
Abb. 1. Aufgrund der tiefen 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität und von Analogien darf angenommen werden, dass 3,5-DMPEA (**1**) ohne 4-Substituenten frei von einer psychoaktiven Wirkung ist.

3,5-Dimethoxyamphetamin (3,5-DMA, **3**) wurde bisher ebenfalls nicht im Menschen getestet, zumindest nicht offiziell. In einer Drug-Discrimination-Studie (Ratten, Training Drug: DOM) vermochte **3** für das Psychedelikum DOM (**4**, siehe auch Kapitel 8.5.4) nicht zu substituieren [6], und auch für Amphetamin (**5**) substituierte **3** nicht (Versuchstiere: Ratten) [7]. Die Resultate aus den Tierexperimenten sowie die tiefen Rezeptoraffinitäten [4] zusammengenommen mit der zuvor geschilderten 4-Substituenten-These sprechen dafür, dass 3,5-DMA (**5**) im Menschen weitgehend keine psychotropen Effekte zeigt.



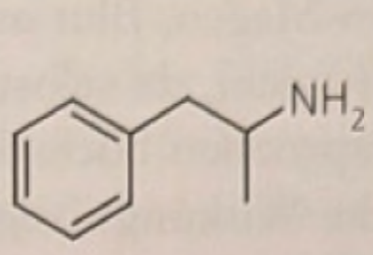
3

3,5-DMA



4

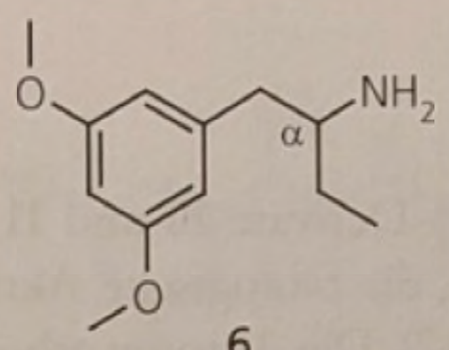
DOM



5

Amphetamin

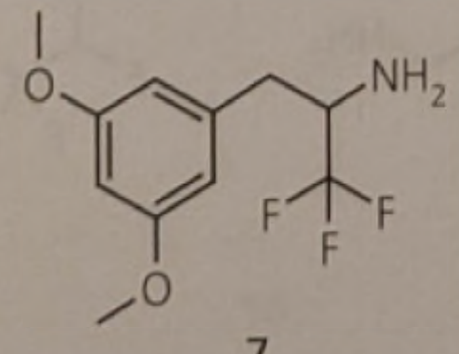
Das α-Ethylhomolog 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminobutan (3,5-DMB; **6**) wurde zusammen mit 3,5-Dimethoxyamphetamin (**5**) und 3,5-Dimethoxyphenethylamin (**1**) mit massenspektrometrischer Analytik für forensische Zwecke charakterisiert [8]. 3,5-DMB (**6**) ist höchstwahrscheinlich ebenfalls inaktiv im Menschen, und es dürfte auch äußerst geringe 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoraffinitäten zeigen. Gründe hierfür liegen einerseits darin, dass das analoge 3,5-DMA (**3**) bereits keine Affinitäten zu diesen Bindungsstellen zeigte (beide K_i> 10000nM) [4], andererseits wurde gezeigt, dass das Anbringen einer α-Ethylgruppe bei hochaffinen Serotoninrezeptor-Liganden die Affinität abschwächt und die *Efficacy* senkt, und zudem wird die *In-vivo*-Potenz stark gesenkt (siehe Kapitel 8.5.24).



6

3,5-DMB

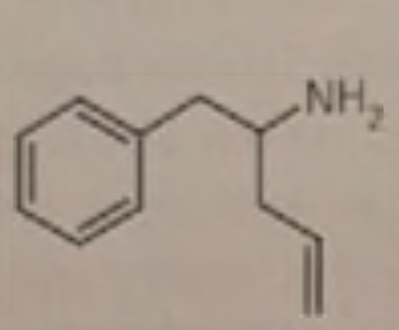
Den Einfluss einer terminalen Trifluormethylgruppe in Amphetaminderivaten untersuchten 1969 *Pinder*, *Brimblecombe* und *Green* und stellten dazu unter anderem die Verbindung **7** her [9]. Diese Verbindungen zeigten keine ZNS-stimulierenden Effekte in Versuchstieren (siehe auch Kapitel 3.5). Zur Begründung argumentierten die Forscher mit den elektronischen Effekten. Durch die stark elektronenziehenden Fluoratome wird die Basizität der Aminogruppe so stark gesenkt, dass das Molekül die Fähigkeit, protoniert zu werden, verliert (siehe auch Diskussionen im Kapitel 3.5 sowie Exkurs Fluor in der Medizinalchemie). Mit wenigen Ausnahmen können die Amine nur aufgrund ihrer Fähigkeit, protoniert und wieder deprotoniert zu werden, sowohl hydrophile als auch lipophile Barrieren überwinden (Transport



7

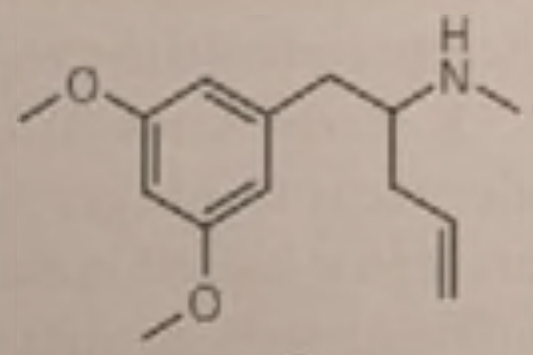
durch den Magen, Blut und Blut-Hirn-Schranke). Allerdings verliert die Argumentation etwas an Gewicht, da selbst das nichtfluorierte Analogon 3,5-Dimethoxyamphetamin (**5**) wie zuvor besprochen höchstwahrscheinlich keine nennenswerten ZNS-Interaktionen aufweist, so dass die Wirkungslosigkeit nicht *per se* der Fluorsubstitution in dieser Verbindung zugeschoben werden kann.

Aletamin (**8**) wurde in den 1960er Jahren als Mittel zur Behandlung von psychischen Störungen entwickelt, erwies sich jedoch nach klinischen Abklärungen als ungeeignet [10] (siehe auch Kapitel 3.6). Es diente schließlich als Leitstruktur in der Hoffnung, das Wirk- und Nebenwirkungsspektrum von Aletamin (**9**) vorzüglicher zu gestalten. So wurde in einer Publikation nebst vielen anderen auch das Derivat **9** beschrieben [11]. Allerdings erwies sich dieses als wenig effektiv (untersucht wurden die analgetische, die antiinflammatorische, die antikonvulsive und die antihypertensive Wirkung).



8

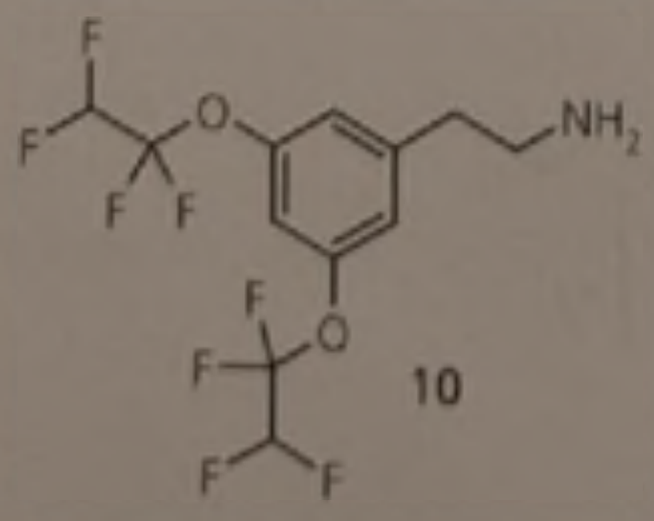
Aletamin



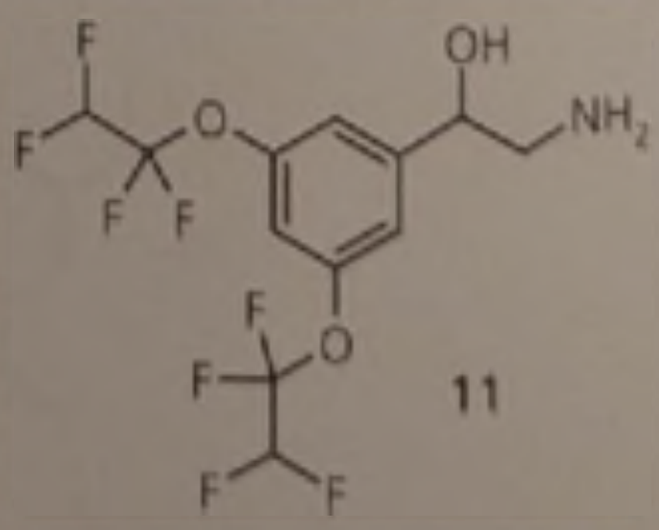
9

Die beiden Bis(tetrafluorethoxy)-Derivate **10** und **11** wurden 1979 hergestellt und pharmakologisch geprüft, mit dem Ziel, die biologische Aktivität von Phenylalkylaminen durch erhöhte Lipophilie zu modulieren [12]. Die Autoren erhofften sich durch die Fluoralkylgruppen eine bessere Hirngängigkeit. Die orale Verabreichung von **10** an Mäuse erzeugte Tremor und Lähmungserscheinungen. Die Aufhebung der durch Tetrabenazin verursachten Ptosis (Herabhängen der Augenlider) war negativ (200mg/kg). Der Blutdruck von narkotisierten Katzen wurde durch **10** (1mg/kg, i.v.) gesenkt. Weiter zeigte die Substanz **10** keinen Effekt auf den spontan schlagenden isolierten Vorhof. Substanz **11** zeigte nebst dem Senken des Blutdrucks (3mg/kg i.v., Katze) keine Wirkung auf die erwähnten Kriterien.

Die Autoren wiesen auf die interessanterweise stark ausgeprägten Geschmackseigenschaften dieser Substanzen hin. Phenylalkylamine, die in ihrer Versuchsreihe nur eine Tetrafluorethoxygruppe trugen (siehe Tabelle 1 im Kapitel 6.2), schmeckten sehr süß mit leicht bitterem Nachgeschmack. Solche mit drei Tetrafluorethoxygruppen (siehe Kapitel 8.4.8.3) schmeckten gallig bitter und diejenigen mit zwei Tetrafluorethoxygruppen – Verbindungen **10** und **11** – waren gleichzeitig von bitterem sowie süßem Geschmack geprägt.

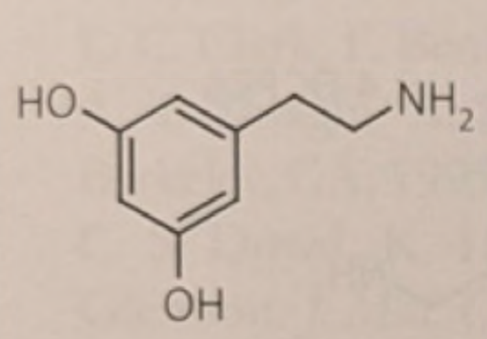


10



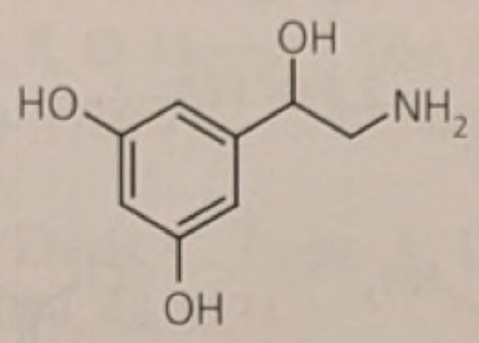
11

In einer Struktur-Aktivitäts-Studie zur phenylalkylaminvermittelten Aufnahme oder Freisetzung von Norepinephrin sind die Strukturen **12** und **13** zu finden [13]. Die *In-vivo*-Aktivität (Inhibition der [^{3}H]NE-Aufnahme in Mäuseherzen) der beiden Substanzen war im Vergleich zum potenten *m*-Tyramin (**14**) für **12** etwa halb so hoch und die Substanz **13** zeigte rund 9% der Aktivität. Die ED_{50} der [^{3}H]NE-Freisetzung aus Mäuseherzen war für **12** etwa halb, und für **13** rund doppelt so hoch wie für *m*-Tyramin (**14**). Die relativ hohe Aktivität der beiden Substanzen wurde weiterentwickelt und führte zum β_2-adrenergen Agonisten Orciprenalin (**15**), das den Handelsnamen Alupent® trägt. Es ist ein Sympathomimetikum, das effizient die Herzfrequenz steigert. Weiter wird das Herzzeitvolumen beeinflusst, und die Bronchien werden erweitert. Als Antidot dient es zur Behandlung von Überdosierungen mit Betablockern. Man beachte die auffällig häufig auftretende Isopropylgruppe in vasoaktiven Verbindungen (siehe auch Kapitel 3.5, 6.1.2 und 6.3.9).

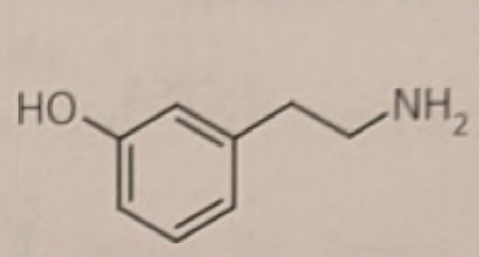


12

3,5-DHOPEA

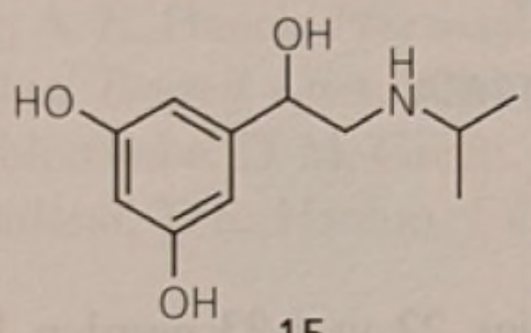


13



14

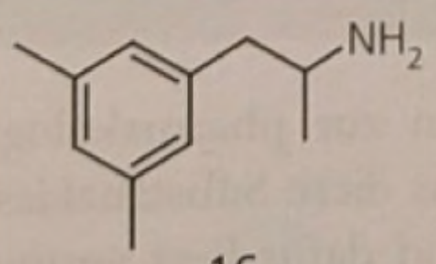
m-Tyramin



15

Orciprenalin

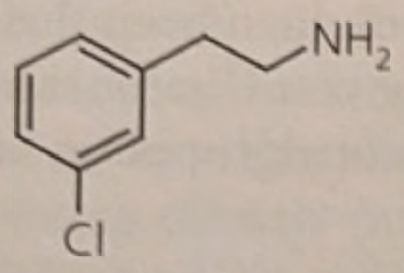
Die Verbindung 3,5-Dimethylamphetamin (**16**) wurde in einer Reihe von arylsubstituierten Amphetaminen auf ihre Fähigkeit, Norepinephrin im Mäuseherz freizusetzen geprüft [14]. Sie erwies sich als mäßig aktiv und war vergleichbar mit unsubstituiertem Amphetamin (**5**). Verbindung **16** wurde weiter in einer Struktur-Aktivitäts-Studie aus dem Jahre 1971 erwähnt. Mittels Bestimmung der Eigenfluoreszenz wurde zunächst eine Korrelation von bekannten psychedelischen Phenethylaminen erstellt, und diese diente dann als Prognose für die Aktivität neuer Verbindungen wie 3,5-DMeA (**16**) [15]. Allerdings kann für **16** höchstwahrscheinlich keine psychedelische Aktivität erwartet werden.



16

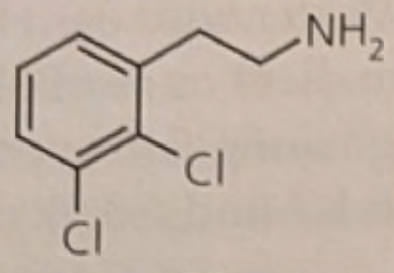
3,5-DMeA

In den 1970er Jahren widmeten sich *Price*, *Albores* und *Wain* den das Pflanzenwachstum regulierenden Substanzen [16]. Sie verglichen diverse Phenethylamine mit den entsprechenden Phenylessigsäuren und stellten fest, dass allgemein die letzteren eine höhere Aktivität betreffend Wachstumsregulierung zeigen, obschon 3-Chlor- (**17**), 2,3-Dichlor- (**18**), 3,4-Dichlor- (**19**) und 2,3,6-Trichlorphenethylamin (**20**) immer noch signifikante Aktivitäten aufwiesen [16]. Das Derivat 3,5-Dichlorphenethylamin (3,5-DCPEA; **21**) war diesbezüglich nahezu inaktiv.



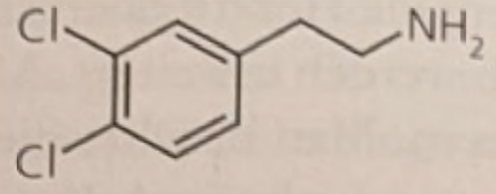
17

3-CPEA



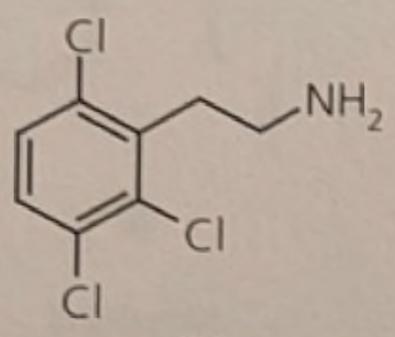
18

2,3-DCPEA



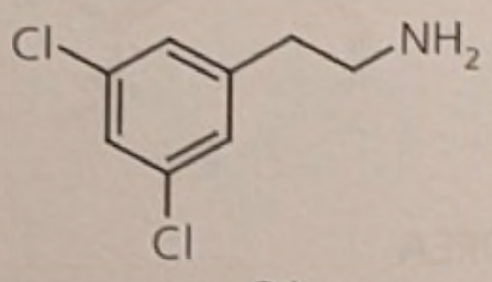
19

3,4-DCPEA



20

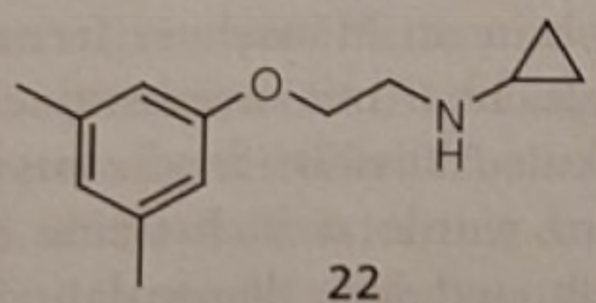
2,3,6-TCPEA



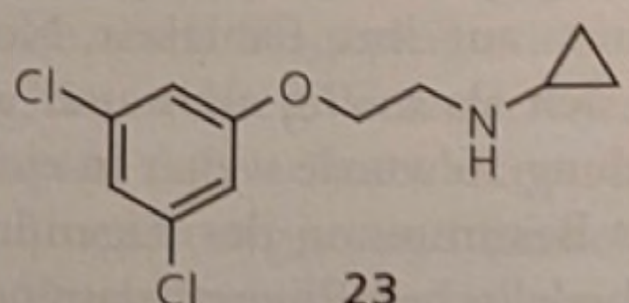
21

3,5-DCPEA

Die beiden Phenoxyethylamine **22** und **23** wurden 1968 *in vitro* als MAO-Inhibitoren untersucht (Ratten- und Humanleber) [17] (siehe auch Kapitel 3.4). Allgemein fanden die Autoren – abhängig von den Arylsubstituenten – eine hohe MAO-Inhibition für Verbindungen, die ein 1-Phenoxyethyl-2-cyclopropylamin-Grundgerüst tragen. Die beiden Substanzen **22** und **23** befanden sich im Mittelfeld.



22



23

Zusammenfassung

Die bisher vorhandenen Daten zur pharmakologischen Aktivität der 3,5-disubstituierten Phenylalkylamine zeigen, dass diese Substanzklasse ein geringes Potenzial betreffend Psychoaktivität aufweist. Ein Grund dafür liegt vermutlich darin, dass diese Grundstruktur im Falle einer 3,5-Dimethoxysubstitution zu wenig strukturelle Übereinstimmung mit den potenten psychoaktiven Phenylalkylaminen aufweist. Denn diese tragen idealerweise

eine 2,4,5- oder 2,4,6-Trimethoxysubstitution (Kapitel 8.4 und 8.5). Zwar weisen die 3,5-dimethoxysubstituierten Phenylalkylamine hohe strukturelle Verwandtschaft mit den Mescalinderivaten (Kapitel 8.4), da diese aber selber auch eher mäßig potent sind, und der wichtige und entscheidende 4-Substituent hier nicht vorhanden ist, liegt es nahe, dass die 3,5-dimethoxysubstituierten Phenylalkylamine selbst keine psychoaktiven Eigenschaften aufweisen.

Als sehr wirksames 3,5-disubstituiertes Phenethylamin hat sich das Arzneimittel Orciprenalin (**15**) erwiesen, das als Sympathikomimetikum verwendet wird.

Literatur

[1] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, R. P. Fox. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1979.
[2] L. C. Clark, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[3] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Express: Berkeley, CA, 1995.
[4] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.
[5] A. P. Monte, S. R. Waldman, D. Marona-Lewicka, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, E. Sanders-Bush, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2997.
[6] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[7] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[8] S. Kölliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[9] R. M. Pinder, R. W. Brimblecombe, D. M. Green. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 322.
[10] D. W. Nachand, A. A. Kurland, T. E. Hanlon. *J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs* **1967**, *7*, 116.
[11] F. J. McCarty, P. D. Rosenstock, J. P. Paolini, D. D. Micucci, L. Ashton, W. W. Bennetts, F. P. Palopoli. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 534.
[12] H.-G. Alpermann, K. v. Werner. *Arch. Pharm.* **1979**, *312*, 94.
[13] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.
[14] F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 896.
[15] F. Antun, J. R. Smythies, F. Benington, R. D. Morin, C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *Experientia* **1971**, *27*, 62.
[16] R. Price, M. Albores, R. L. Wain. *Ann. Appl. Biol.* **1978**, *89*, 479.
[17] R. W. Fuller, M. M. Marsh, J. Mills. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 397.

8. Trisubstituierte Phenylalkylamine

Die trisubstituierten Phenylalkylamine können durch insgesamt sechs verschiedene Positionsisomere klassifiziert werden. Die Abb. 1 zeigt deren Grundstrukturen ausgehend vom 2-Phenethylamin. Die ungefähre Anzahl besprochener Verbindungen in den Kapiteln spiegelt die Relevanz in der Forschung zu derartigen Strukturen wider. Es wurden rund 600 Substanzen mit einer Trisubstitution gesammelt und beschrieben.

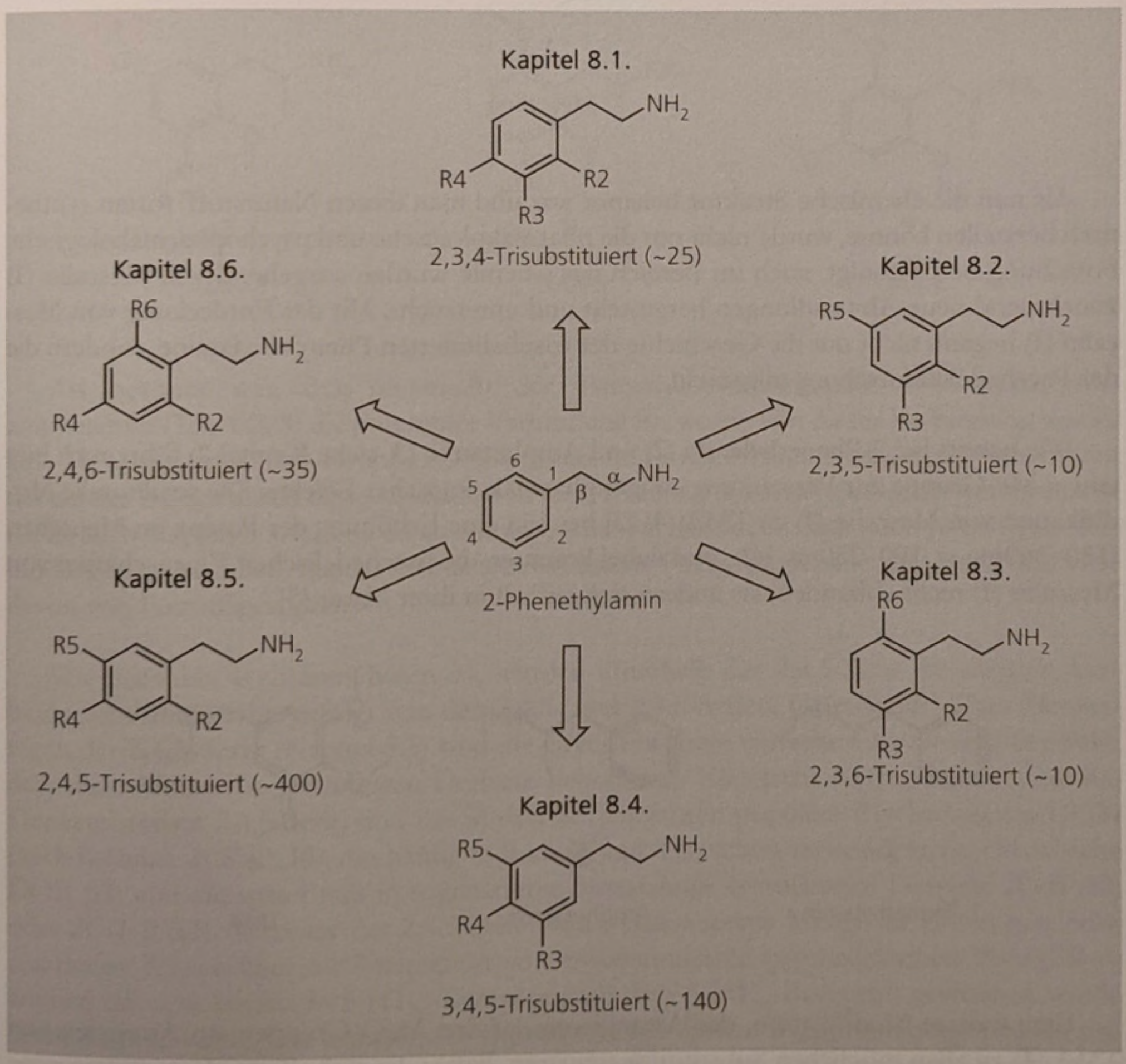
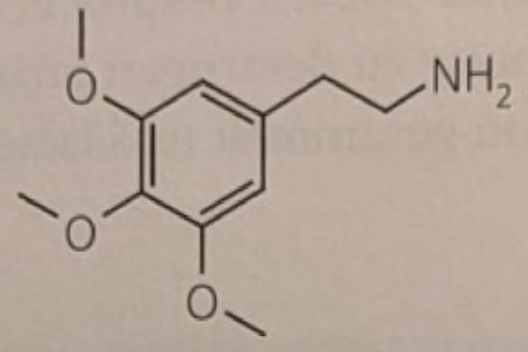


Abb. 1. Die sechs Klassen der trisubstituierten Phenylalkylamine

Nachdem pflanzliche Erzeugnisse mit berauschenden Eigenschaften ohne Wissen über deren Inhaltsstoffe und Wirkprinzipien bereits seit Jahrtausenden genutzt worden waren, konnte im Jahre 1897 das aktive Wirkprinzip des Zauberkaktus Peyote identifiziert werden [1]: *Arthur Heffter* gab der chloroformlöslichen Fraktion aus dem im Süden von Texas und im Norden Mexikos heimischen Peyote den Namen Mezkalin, welcher später zu Mescalin wurde. Im Jahre 1919 konnte *Ernst Späth* mittels Synthese erstmals die chemische Struktur beweisen [2]; er zeigte, dass es sich bei Mescalin um 3,4,5-Trimethoxyphenethylamin (**1**) handelt. Mescalin war das erste synthetisch herstellbare Psychedelikum.

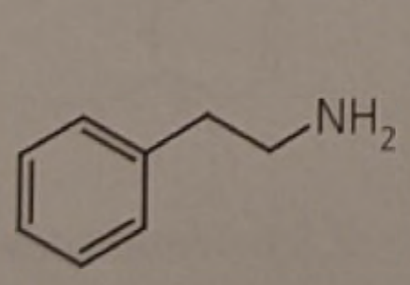


1

Mescalin

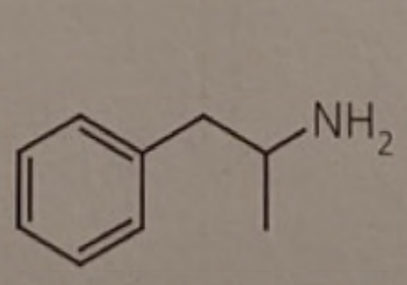
Als nun die chemische Struktur bekannt war und man diesen Naturstoff fortan synthetisch herstellen konnte, wurde nicht nur die pharmakologische und psychopharmakologische Forschung beschleunigt, auch im Bereich der Chemie wurden ausgehend von Mescalin (**1**) zunehmend neue Abwandlungen hergestellt und untersucht. Mit der Entdeckung von Mescalin (**1**) begann nicht nur die Geschichte der trisubstituierten Phenylalkylamine, sondern die der Psychedelikaforschung allgemein.

Wie bereits bei 2-Phenethylamin (**2**) und Amphetamin (**3**, siehe Kapitel 2) führt auch hier eine α-Me-Gruppe zur Verstärkung einiger pharmakologischer Effekte. Die strukturelle Modifikation von Mescalin (**1**) zu TMA (**4**) [3] bewirkt eine Erhöhung der Potenz im Menschen (180–360mg *vs.* 100–250mg [4]), und dabei kommen die psychedelischen Eigenschaften von Mescalin (**1**) nicht abhanden, sie ändern sich jedoch in ihrer Natur [5].



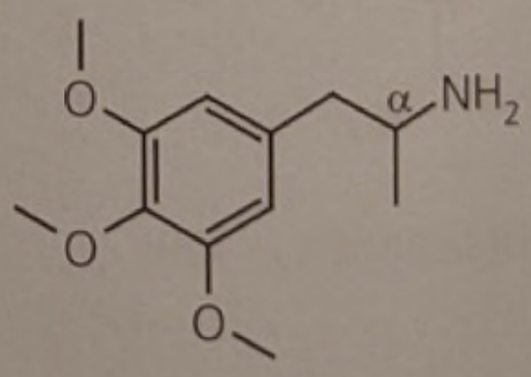
2

2-Phenethylamin



3

Amphetamin

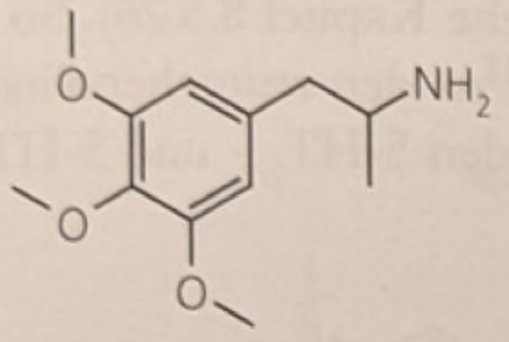


4

TMA

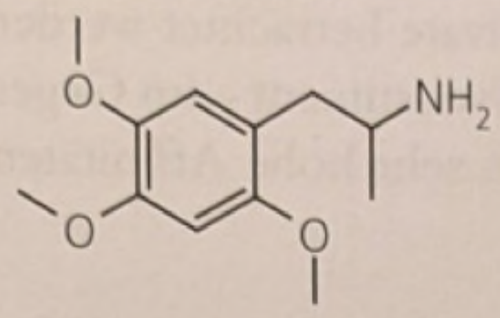
Eine weitere Modifikation, das Arrangieren der drei MeO-Gruppen am Aromaten von TMA (**4**) zu allen möglichen Substitutionsmustern, liefert die sechs Trimethoxamphetamine (**4**-**9**) [6], unter denen TMA-2 (**5**) das potenteste ist, gefolgt von TMA-6 (**9**) und TMA (**4**) [4]. Diese Erkenntnisse waren – ganz nebenbei – glücklicherweise im Einklang mit der Beschaffenheit der chemischen Substitutionseffekte: Eine 2,5-Dimethoxysubstitution dirigiert

einen (elektrophilen) Substituenten genau in die gewünschte 4-Position, so dass die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine chemisch viel einfacher zugänglich sind als andere Substitutionsmuster. Darüber hinaus führen die beiden MeO-Gruppen, die über diese dirigierende Wirkung verfügen, auch noch zu den potentesten Wirksubstanzen.



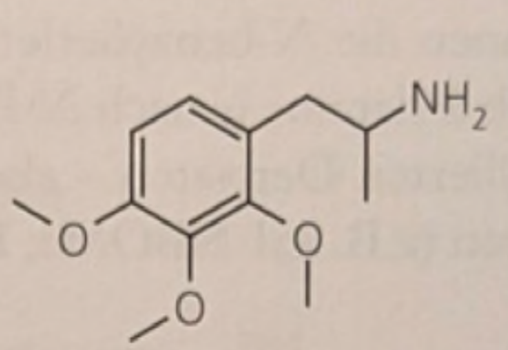
4

TMA



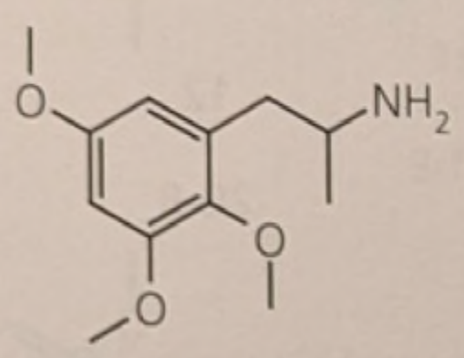
5

TMA-2



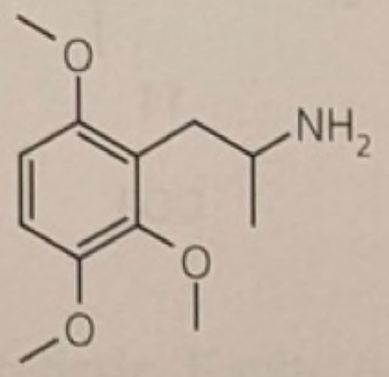
6

TMA-3



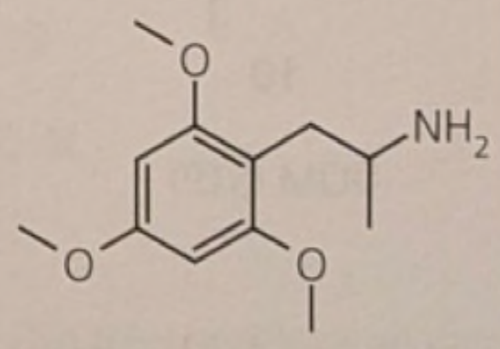
7

TMA-4



8

TMA-5



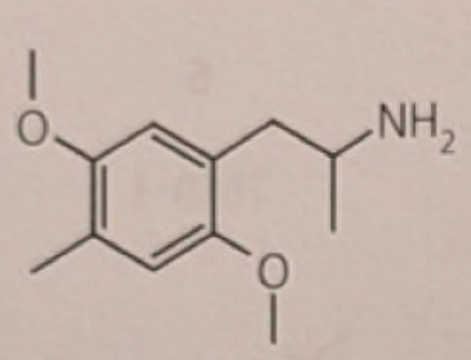
9

TMA-6

Als bekannt war, dass innerhalb der Trimethoxyamphetamine 2,4,5-Trimethoxyamphetamin (TMA-2; **5**) die potenteste Verbindung ist, wurde von dieser Verbindung jeweils eine MeO- zu einer EtO-Gruppe homologisiert und man erkannte, dass der 4-Substituent der einzige ist, der durch diese Modifikation die Substanz im Menschen noch potenter macht (siehe auch Kapitel 8.5.4). Von da an wurden, teils von der Suche nach noch potenteren Verbindungen angetrieben, hunderte neue trisubstituierte Phenylalkylamine hergestellt und viele davon von Freiwilligen getestet.

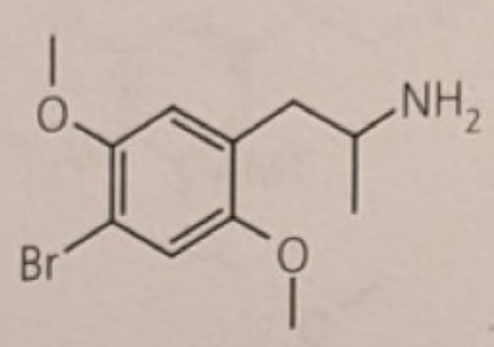
Wie der Abb. 1 zu entnehmen ist, wurden innerhalb der 2,4,5-Serie die meisten Verbindungen untersucht, gefolgt von den 3,4,5- und 2,4,6-Serien. Gründe für dieses Herausragen der **2,4,5-Serie** (Kapitel 8.5) sind die zuvor erwähnte einfache Chemie und der Fakt, dass diese Klasse die potentesten Derivate beherbergt. Klassische Vertreter der rund 400 Derivate starken 2,4,5-Serie sind das in den 1970er Jahren populäre Psychedelikum DOM (auch bekannt als STP; **10**), das häufig in Radioligand-Versuchen verwendete, psychedelische DOB (**11**) und die später teils in sogenannten Smartshops vertriebenen Derivate 2C-B (**12**) oder 2C-T-2 (**13**). Vertreter der 2,4,5-Serie haben eine enorme Menge an Daten generiert, aus denen Wissen über die Interaktion von trisubstituierten psychedelischen Phenylalkylaminen mit dem Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor (und dem 5-HT_{2C}-Rezeptor) gewonnen wurde (siehe Kapitel 8.5.1). Die agonistische Interaktion mit diesem Rezeptorsubtyp wird als primäres Wirkprinzip dieser Substanzen verantwortlich gemacht. Nicht zu verachten ist, dass die Phenylalkylamine nicht, wie vielerorts proklamiert, selektiv mit den 5-HT_2-Rezeptoren interagieren; es gibt nebst dem Serotoninsystem eine Vielzahl an weiteren Rezeptorsystemen, mit denen diese Moleküle interagieren [7]. Es wurden nicht nur die Substituenten variiert,

auch konformationelles Einschränken der Seitenkette oder der MeO-Gruppen führte zu vielen neuen Substanzen, die zum Wissen über die Bindungsorientation am Rezeptor beitrugen (siehe Kapitel 8.5.27). Als prominenter Vertreter sei hier DOB-DFLY (**14**) genannt. Es modelliert die Bindungsorientierung der beiden MeO-Gruppen dieser Klasse und ist einer der potentesten Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor Agonisten. Als relativ neue Klasse können die *N*-benzylierten Derivate betrachtet werden (siehe Kapitel 8.5.26). So zeigen Phenylalkylamine je nach *N*-Benzylsubstituent – im Gegensatz zu den weitgehend inaktiven *N*-alkylierten Derivaten – ebenfalls sehr hohe Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren (z.B. 25I-NBOMe; **15**).



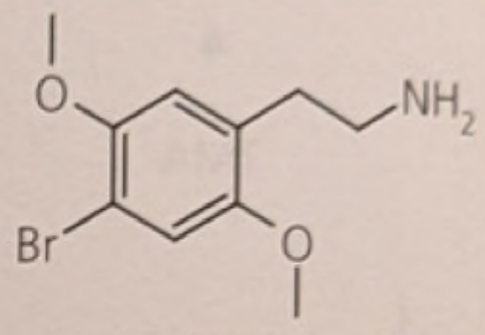
10

DOM (STP)



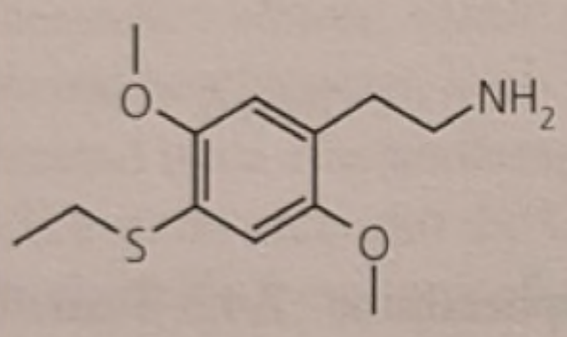
11

DOB



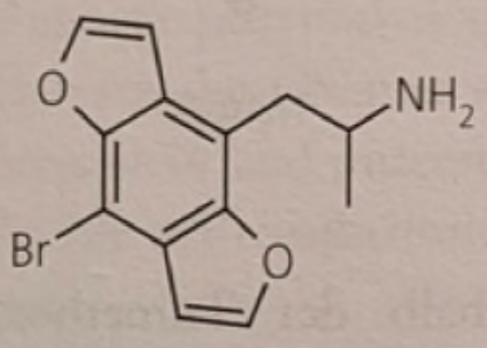
12

2C-B



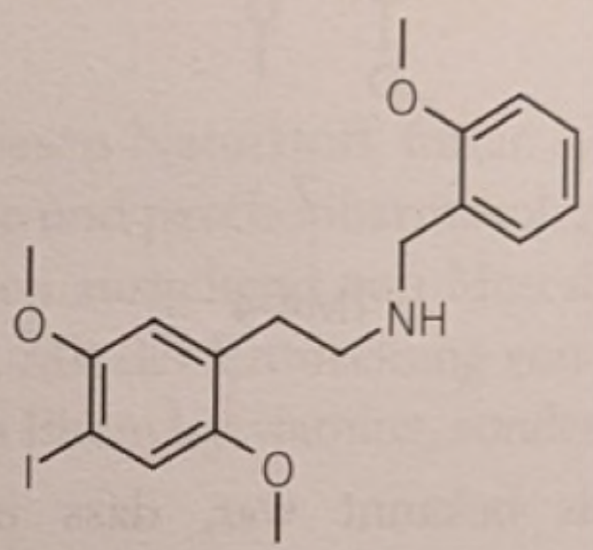
13

2C-T-2



14

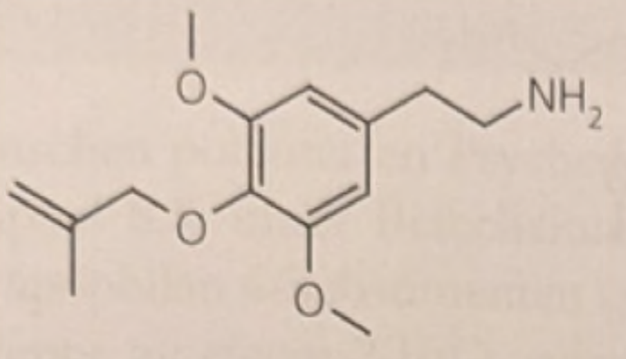
DOB-DFLY



15

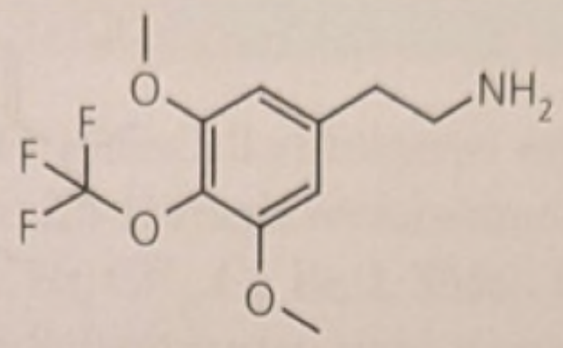
25I-NBOMe

Die **3,4,5-Serie** enthält das zuvor erwähnte Mescalin (**1**), es gibt aber dutzende weitere spannende Derivate, obgleich sie nie der Popularität von Mescalin (**1**) folgen können (siehe Kapitel 8.4). Die 3,4,5-Serie umfasst rund 140 Verbindungen, als weitere Vertreter nebst Mescalin (**1**) und TMA (**4**) sind hier die Substanzen Methallylscalin (MAL; **16**), Trifluoromescalin (TFM; **17**), 3-Thiomescalin (3-TM; **18**) und 3C-AL (**19**) gezeigt. Die 3,4,5-Serie wurde im Vergleich zur 2,4,5-Serie möglicherweise deshalb etwas vernachlässigt, weil sie nicht zu den potentesten Verbindungen führt. Dennoch finden sich viele interessante Vertreter in dieser Klasse, und auch sie verdienen eine detaillierte Aufklärung der neuropharmakologischen Prozesse. Diese sind – im Vergleich zu den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen – nur spärlich untersucht worden, und es wurde dieselbe Pharmakologie vermutet, wie sie von der 2,4,5-Serie bekannt ist. Erste Resultate existieren, und man nimmt an, dass eine etwas andere Bindungsorientierung am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor vorliegt. In dieser Klasse sind viele strukturelle Variationen noch nie erprobt worden, und sie birgt somit ein großes Potenzial an neuen Wirkstoffen.



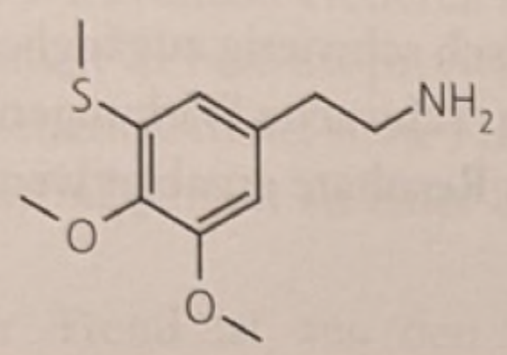
16

MAL



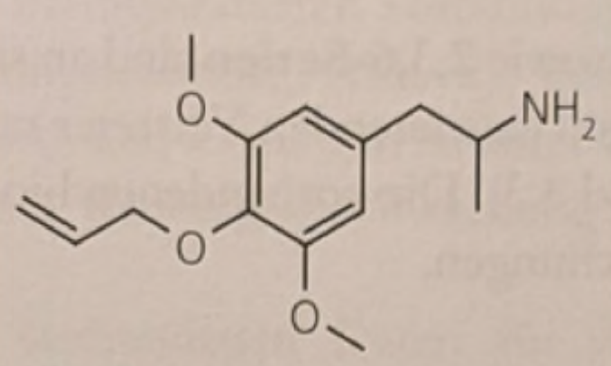
17

TFM



18

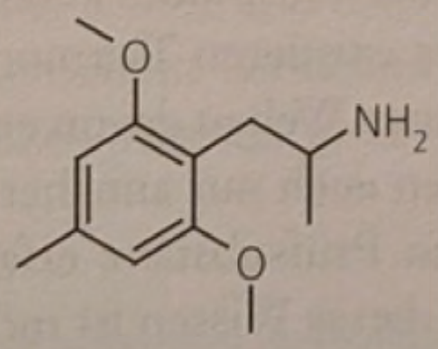
3-TM



19

3C-AL

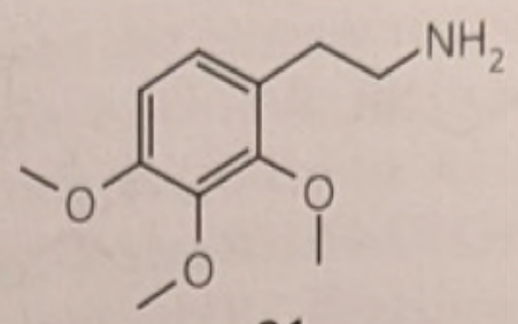
Die dritthäufigste Klasse ist die **2,4,6-Serie** (Kapitel 8.6). Es dürfte vor allem an der etwas erschwerten Chemie liegen, dass diese potenziell aktive Klasse bisher nur wenig untersucht wurde. Die wenigen existierenden Vertreter wie z.B. Ψ-DOM (Pseudo-DOM; **20**) weisen eindeutig darauf hin, dass sie im Vergleich zur 2,4,5-Serie *in vitro* sowie *in vivo* nur leicht weniger potent sind; auch sie interagieren mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Hier liegt ein sehr großes Potenzial für neue, bis anhin unbekannte Verbindungen, denn aufgrund erster Erkenntnisse könnten sich sehr viele der getätigten Modifikationen innerhalb der 2,4,5-Serie auf die 2,4,6-Serie übertragen lassen. So wären wiederum hunderte potenzielle 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptorliganden und auch psychedelische Verbindungen denkbar.



20

Ψ-DOM

Die **2,3,4-Serie** wurde bereits 1936 tangiert [8]; Isomescalin (**21**) erwies sich im Vergleich zu Mescalin (**1**) selbst in hohen Dosierungen (400mg) als inaktiv (siehe Kapitel 8.1). Auch die wenigen zusätzlich geprüften Substanzen mit diesem Substitutionsmuster ließen vermuten, dass diese Klasse nur wenige aktive Derivate liefern kann.



21

Isomescalin

Die **2,3,5-** sowie **2,3,6-Serien** sind an sich chemisch schwierig zugänglich. Hinzu kommt, dass die wenigen existierenden Vertreter nur auf sehr schwache Wirkungen hinweisen (siehe Kapitel 8.2 und 8.3). Die vorhandenen biologischen Resultate ergaben wenig Anreiz zu weiteren Untersuchungen.

Die frühen Erkenntnisse darüber, dass verschiedenartig substituierte Phenethylamine potentiell psychoaktive Verbindungen darstellen, führten wohl dazu, dass praktisch alle Untersuchungen an den trisubstituierten Phenylalkylaminen zu deren psychischen Wirkungen getätigt wurden. Deshalb beschränken sich praktisch alle für die trisubstituierten Phenylalkylamine gefundenen Resultate auf die pharmakologischen Interaktionen, die den psychedelisch wirkenden Phenylalkylaminen zugrundeliegen. Gleichzeitig gibt es enorm viele nicht quantitativ erfassbare Aspekte: Da Psychedelika die menschliche Psyche in ihrer ganzen Komplexität existenziell beeinflussen können und ihre Wirkung mit einer veränderten Selbstwahrnehmung, anderen Denkmustern und oft stark veränderten Sinneswahrnehmungen einhergeht, ist es leider unmöglich, die einzelnen und individuellen Eindrücke zu quantifizieren. Obschon manche Substanzen in verschiedenen Personen relativ typische Eigenschaften zeigen, kann man bis heute unmöglich die Wirkcharaktere einer Substanz exakt einem neuropharmakologischen Prozess zuweisen. Man weiß, dass die Serotonin 5-HT_{2A}- und vermutlich auch die 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine Schlüsselrolle bei der Wirkung von psychoaktiven trisubstituierten Phenylalkylaminen spielen. Man beginnt ebenfalls, die Signaltransduktionspfade aufzudecken, die der Aktivierung der besagten Rezeptoren folgen. Und es existieren Tiermodelle, die grob eine Prüfsubstanz zu klassifizieren vermögen. Jedoch ist man Welten davon entfernt, durch Ermitteln von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Daten aus Versuchstieren auch nur annähernd voraussagen zu können, was ein Mensch bei Einnahme der besagten Prüfsubstanz erfahren wird. Nichtsdestotrotz wurde enorm viel Wissen geschaffen, und dieses Wissen ist möglicherweise einer der Grundsteine, um dem Rätsel unserer Psyche, unseres Denkens und unserer (Selbst-)Wahrnehmung ein bisschen näher zu kommen.

Durch Weglassen, Hinzufügen, Verschieben oder Modifizieren von Atomgruppen des Mescalins (**1**) wurden seit dessen Entdeckung im Jahre 1897 hunderte neue Verbindungen geschafft. Im Folgenden sowie in Abb. 6 sollen die daraus gewonnenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der trisubstituierten Phenylalkylamine grob zusammengefasst wiedergegeben werden.

Generelle Trends

Die im Menschen potentesten Psychedelika des Phenylalkylamintyps erhält man in der 2,4,5-Serie (Kapitel 8.5) unter Beibehaltung einer 2,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten (z.B. Me, Et, CF_3, Cl, Br, I, SMe). Eine Expansion der 2-MeO-Gruppe zu einem 2-EtO- oder 2-MeS-Substituenten wird weniger gut toleriert als die gleiche Modifikation in der 5-Position (siehe Kapitel 8.5.21). Wird eine der beiden MeO-Gruppen durch einen anderen Substituenten ersetzt, so erfolgt ein massiver (wenn nicht kompletter) Wirkverlust. Generell sind die wirkungsstärksten Verbindungen diejenigen mit einer 3C-Einheit (Phenylisopropylamine; Amphetamine, Abb. 2), gefolgt von den 2C-Derivaten (Phenethylamine; siehe Kapitel 8.5.15). Das Erweitern zu einer α-Ethylgruppe (4C-Derivate) führt allgemein zu einer beachtlichen Wirkungsabschwächung (siehe Kapitel 8.5.24).

Ein ähnlicher Trend ist aus den wenigen vorhandenen Daten für die 2,4,6-Serie ersichtlich (Kapitel 8.6); hier scheint eine 2,6-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten zu den wirkungsstärksten Derivaten zu führen, und diese Verbindungen sind nur leicht weniger potent als die der 2,4,5-Serie.

Die allgemein bezüglich Dosierung als weniger potent eingeschätzten 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine tragen idealerweise eine 3,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten (siehe Kapitel 8.4). Es hat sich gezeigt, dass hier etliche 4-Alkoxy- oder 4-Alkylthiosubstituenten mit vielen möglichen Variationen (Verzweigung, Alkene, Fluorierungen) toleriert werden und die Verbindungen im Menschen psychedelisch wirksam sind (siehe Kapitel 8.4.8 und 8.4.9). Im Vergleich zu der gut untersuchten 2,4,5-Serie wurden hier praktisch keine Untersuchungen mit 4-Halo- oder 4-Alkylsubstituenten getätigt. Dies möglicherweise auch wegen der erschwerten chemischen Zugänglichkeit. Trotzdem existieren viele aktive Verbindungen. Interessanterweise werden in der 3,4,5-Serie die bisher untersuchten 4-Alkoxysubstituenten (Kapitel 8.4.8.2 und 8.4.10) besser toleriert als in der 2,4,5-Serie (siehe Kapitel 8.5.5 und 8.5.6), wo diese Substituenten zu eher wenig aktiven Verbindungen führten. Auch ist ein 3-MeS-Substituent in der 3,4,5-Serie der Potenz viel weniger abträglich (Kapitel 8.4.9.2 und 8.4.9.3) als ein 2-MeS oder 5-MeS in der 2,4,5-Serie (Kapitel 8.5.21). Im Durchschnitt betrachtet scheinen die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine im Menschen deutlich potenter als die Derivate der 3,4,5-Serie. Es bedarf

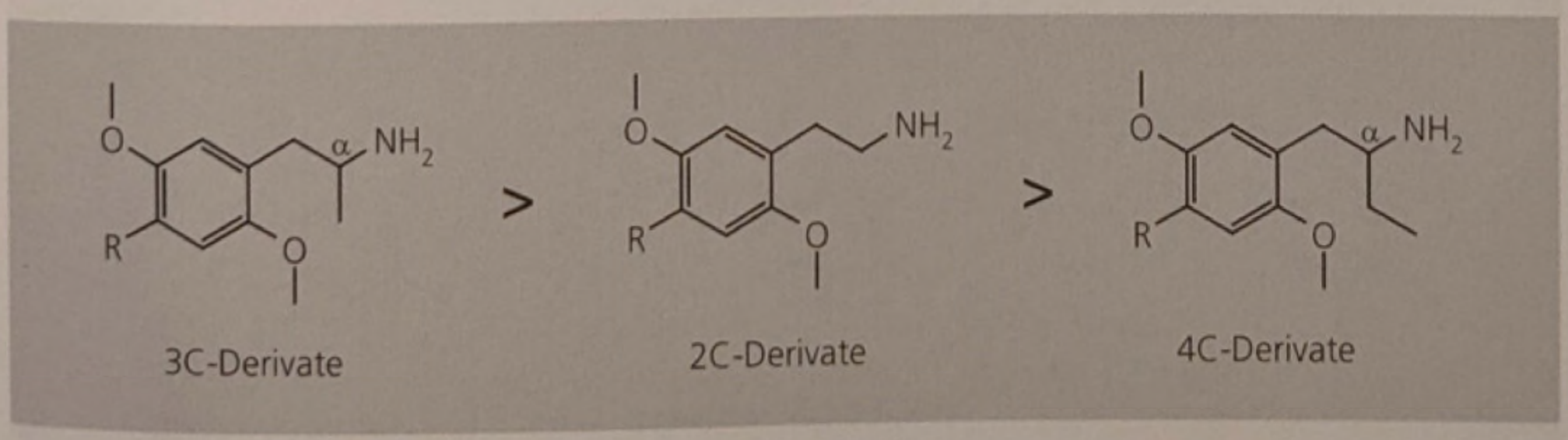


Abb. 2. Grundsätzlich sind innerhalb der trisubstituierten Phenethylamine diejenigen mit einer 3C-Struktur (= Phenylisopropylamin, Amphetamin oder auch α-Methylphenethylamin) im Menschen bezüglich der Dosierung die wirkungsstärksten psychoaktiven Verbindungen, gefolgt von den 2C- und 4C-Derivaten. Dieser Trend trifft auch für die meisten tiefer oder höher substituierten Phenethylamine zu.

jedoch eines spezifischeren Vergleichs, und so zeigt sich, dass je nach 4-Substituent die entsprechenden Derivate der 3,4,5-Serie durchaus ebenso potent oder sogar potenter sein können (siehe Kapitel 8.4.11). Die Derivate der 2,4,5-Serie scheinen auch deutlich affiner zum 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor; jedoch müssten zum direkten Vergleich mehr Substanzen beider Serien mit identischen 4-Substituenten gemessen werden, um abschließende Aussagen machen zu können. In Bindungsstudien mit antagonistischen Radioliganden (Ketanserin und Mesulergin) zeigen von den bisher gemessenen Substanzen selbst die im Menschen potentesten 3,4,5-substituierten Phenethylamine nur relativ tiefe Affinitäten.

Ein wichtiger Unterschied ist auch der Einfluss einer α-Me-Gruppe: Bei der 3,4,5-Serie bewirkt diese nur eine schwache Zunahme der *In-vivo*-Potenz (Kapitel 8.4.10). Dies steht stark im Kontrast zur 2,4,5-Serie, wo das Vorhandensein einer α-Me-Gruppe eine Substanz im Menschen teils bis um Faktor 10 potenter macht (Kapitel 8.5.15). Leider liegen gegenwärtig noch zu wenige *In-vitro*-Daten zur 3,4,5-Serie vor, um Erklärungen für die im Menschen beobachteten Unterschiede der beiden Klassen erklären zu können.

Interstrukturelle Gemeinsamkeiten

Einiges haben die 3,4,5-, 2,4,5- und 2,4,6-Serien gemeinsam: Der 4-Substituent kann die größte sterische Expansion annehmen und bestimmt massgebend *In-vitro*-Daten (z.B. Affinitäten, funktionelle Potenz und funktionelle Selektivität, Metabolismus) sowie die Natur der Wahrnehmungs- und Bewusstseinsveränderung beim Menschen. Kleine, lipophile Substituenten führen zu potenten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoragonisten, grosse, lipophile zu Antagonisten. Der 4-Substituent interagiert mit einer hydrophoben Region des Rezeptors. Durch seine Variation wird der Wirkcharakter entscheidend verändert.

Eine weitere Gemeinsamkeit dieser drei Klassen ist die Anordnung der beiden übrigen Substituenten am Aromaten: Es ist je eine MeO-Gruppe senkrecht zur 1,4-Achse angeordnet (Abb. 3).

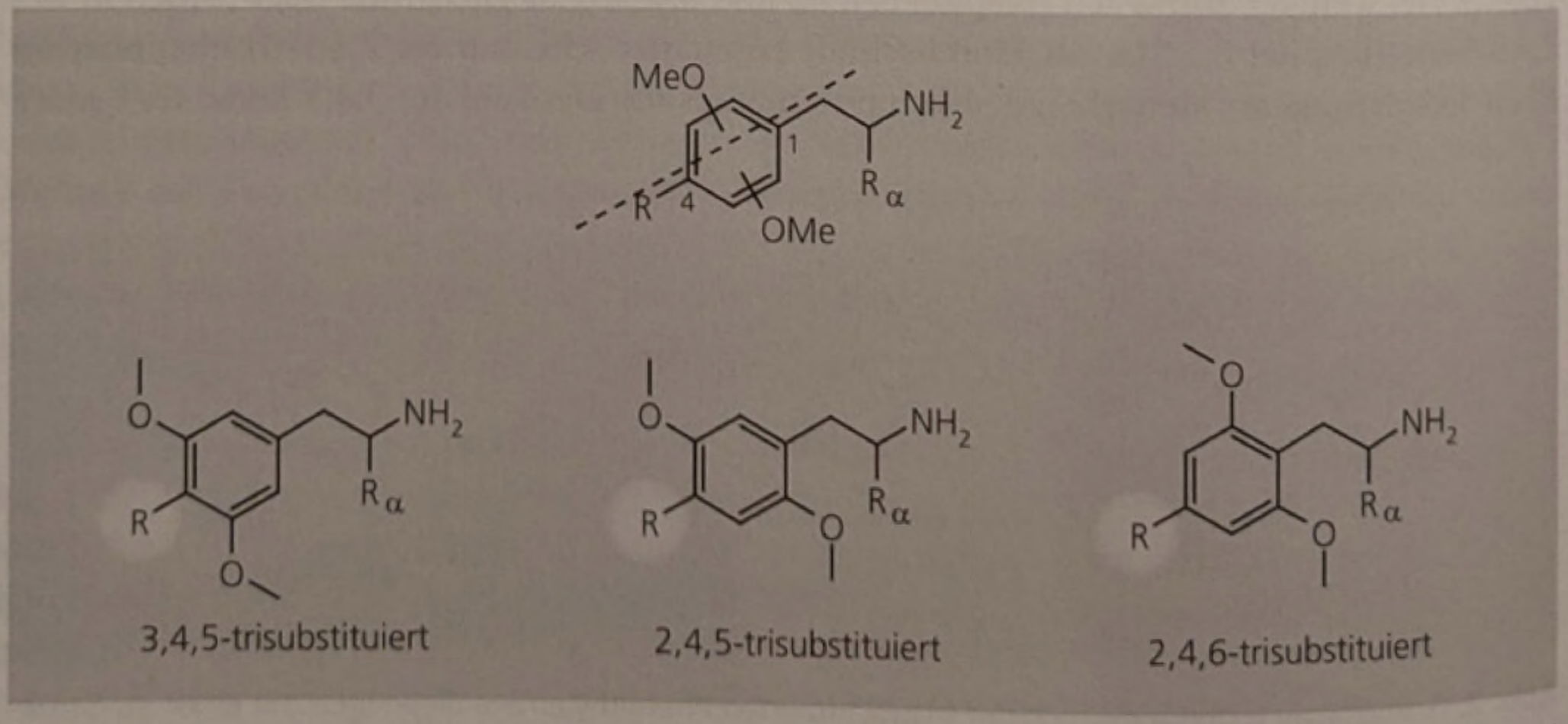


Abb. 3. Gemeinsamkeiten der 3,4,5-, 2,4,5- und 2,4,6-Serien: Alle weisen jeweils eine MeO-Gruppe auf einer Seite der 1,4-Achse auf, und jede der Serie besitzt den für eine hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor sowie für den psychedelischen Wirkcharakter entscheidenden 4-Substituenten.

Man kann annehmen, dass die anderen beiden Substituenten der drei genannten Serien, die 3,5- 2,5- oder 2,6-Dimethoxyreste, benötigt werden, um mit deren Lone-Pair-Elektronen über Wasserstoffbrücken zum 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor Bindungen ausbilden zu können. Für die 2,4,5-Serie wurde dies detaillierter untersucht (siehe Kapitel 8.5.21 und 8.5.27.2) und man hat erkannt, dass dies zumindest für die agonistische Interaktion mit diesen Rezeptoren zu gelten scheint. Liegen große, lipophile 4-Substituenten vor, so können zwar ohne die MeO-Gruppen trotzdem hohe Affinitäten erreicht werden; die Interaktion ist dann jedoch antagonistischer Natur (siehe Kapitel 7.2.1 und 7.3.4).

Die Wichtigkeit des 4-Substituenten, der MeO-Gruppen und deren Anordnung werden auch durch folgende Sachlage untermauert. Entfernt man nämlich jeweils eine der MeO-

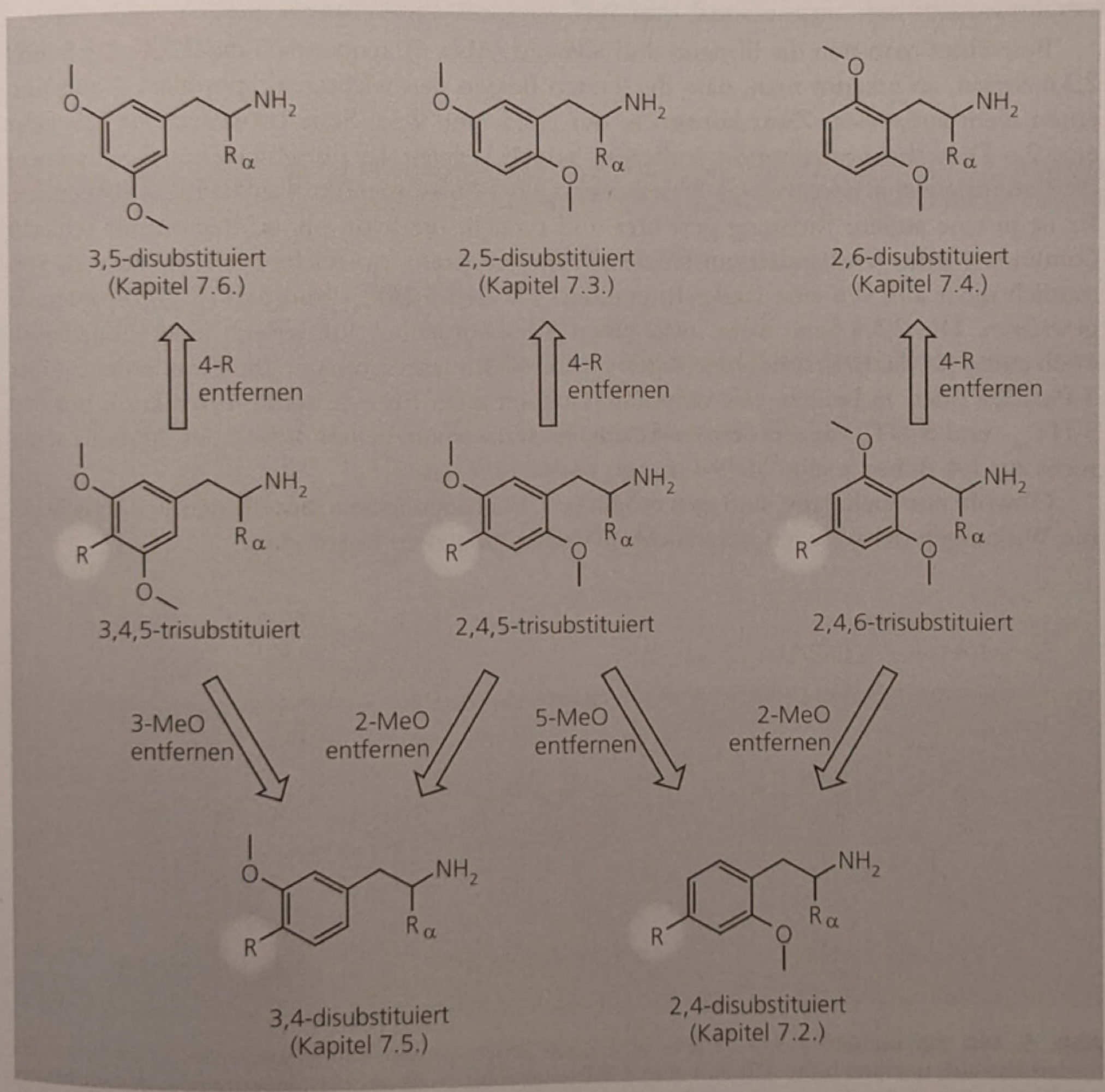


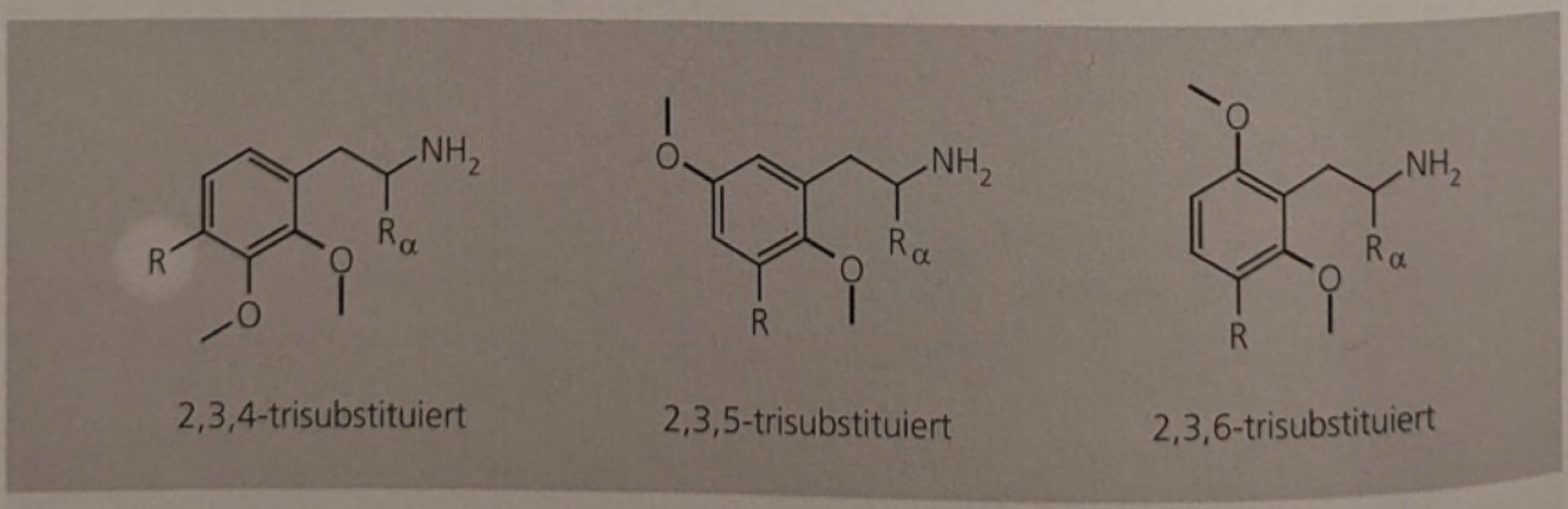
Abb. 4. Die Wichtigkeit der MeO-Gruppen für hohe 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten sowie Humanpotenz lässt sich durch selektives Entfernen jeweils einer MeO-Gruppe erkennen. Die resultierenden disubstituierten Verbindungen weisen nur wenig der genannten Eigenschaften auf. Dasselbe gilt allgemein, wenn der 4-Substituent entfernt wird.

Gruppen oder den 4-Substituenten in einer Klasse, so verlieren die resultierenden Verbindungen ihre Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, und sie sind auch im Menschen nahezu nicht mehr aktiv (die so entstandenen disubstituierten Phenylalkylamine sind in den entsprechenden Kapiteln beschrieben, siehe Abb. 4).

Der Aminteil der Phenethylamine ist letztendlich für die Interaktion mit dem Aspartat 155 in Helix 3 (D3.32) des Rezeptors unentbehrlich. Mit diesen Ankerpunkten (primäres Amin im Abstand von 2C-Einheiten zum Arylteil, zwei MeO-Grupppen und lipophiler 4-Substituent) vermag schließlich ein trisubstituiertes Phenylalkylamin agonistisch mit dem 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor zu interagieren. *N*-Alkylierungen sind der Affinität und der Wirkung im Menschen stark abträglich; das Gegenteil ist der Fall bei Einführung von *N*-Benzylresten (siehe Kapitel 8.4.2 und 8.5.26).

Betrachtet man nun die übrigen drei Klassen (Abb. 5), namentlich die 2,3,4-, 2,3,5- und 2,3,6-Serien, so erkennt man, dass die letzten beiden den wichtigen, lipophilen 4-Substituenten nicht aufweisen. Zwar können in der 2,3,5- und 2,3,6-Serie entweder eine 2,5- oder eine 2,6-Dimethoxysubstitution vorliegen, jedoch vermag der übrigbleibende 3-Substituent die Funktion des in den anderen Serien wichtigen 4-Substituenten wohl nicht nachzuahmen. Er ist in eine andere Richtung gerichtet und erreicht die hydrophobe Region nur schlecht (zumindest beim Vorhandensein kleiner 3-Substituenten). So reicht der 3-Substituent vermutlich nicht aus, um eine starke Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren zu gewähren. Die 2,3,4-Serie weist zwar einen 4-Substituenten auf, jedoch kann sie lediglich noch einen für die Interaktion wichtigen MeO-Substituenten tragen, und zwar in der 2- oder 3-Position oder in beiden, was vermutlich jedoch nicht für eine starke Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren ausreicht. Es müsste auf beiden Seiten des Arylteils senkrecht zur 1,4-Achse je eine MeO-Gruppe vorhanden sein.

Obwohl nur spekulativ, sind dies mögliche Erklärungsansätze, um die deutlich schwächeren Wirkungen der wenigen untersuchten Verbindungen zu begründen.



2,3,4-trisubstituiert 2,3,5-trisubstituiert 2,3,6-trisubstituiert

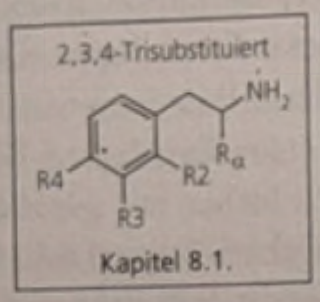
Abb. 5. Die drei übrigen 2,3,4-, 2,3,5- und 2,3,6-Serien weisen nur teilweise die strukturellen Erfordernisse auf, um eine hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor zu gewährleisten; entweder den wichtigen 4-Substituenten, *oder* die zwei MeO-Gruppen, jeweils eine pro Seite der 1,4-Achse (siehe auch Abb. 3). Beide Strukturelemente sind für agonistische Liganden mit hohen Affinitäten und Humanpotenz essenziell.

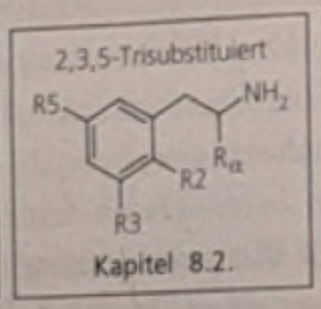
Über alle Klassen betrachtet sind die 3C-Derivate wirkungsstärker als ihre 2C-Gegenspieler, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Das Einführen einer α-Ethylgruppe führt zu den 4C-Derivaten, die *in vitro* sowie *in vivo* eine drastisch reduzierte Potenz aufweisen (Abb. 2). Die 1C-Derivate (Benzylamine) sind nahezu unerforscht; erste Radioligand-Bindungsstudien deuten auf eine tiefe Affinität hin. *In-vivo*-Daten fehlen bisher fast gänzlich; wahrscheinlich ist ebenfalls von massiv reduzierten Wirkstärken auszugehen (Kapitel 8.5.16). Zwischen dem Arylteil und der Aminogruppe muss eine C2-Einheit liegen. Substituenten in der β-Position zum Amin führen im Falle einer OH- oder MeO-Gruppe verstärkt zu sympathomimetischen Wirkungen (Einfluss auf Blutdruck etc.), und im Falle einer β-Me-Gruppe zu reduzierter Human-Potenz.

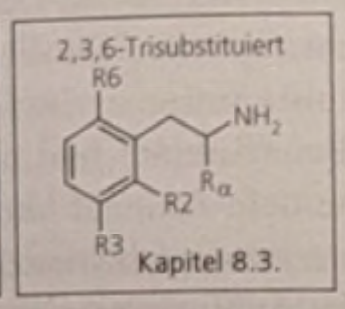
Die Abb. 6 zeigt abschließend Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der trisubstituierten Phenylalkylamine.

Literatur

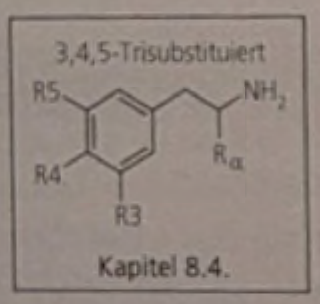
[1] A. Heffter. *Arch. Exp. Path. Pharm.* **1898**, *40*, 385.
[2] E. Späth. *Monatsh. Chem.* **1919**, *40*, 129.
[3] P. Hey. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **1947**, *20*, 129.
[4] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[5] D. I. Peretz, J. R. Smythies, W. C. Gibson. *J. Ment. Sci.* **1955**, *101*, 317.
[6] A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 445.
[7] T. S. Ray. *PLoS One* **2010**, *5*, e9019.
[8] K. H. Slotta, J. Müller. *Z. Physiol. Chem.* **1936**, *238*, 14.







Verbindungen mit einer 2,3,4-, einer 2,3,5- oder einer 2,3,6-Trisubstitution wurden nur spärlich untersucht. Dies könnte eine Folge der bisher beobachteten tiefen *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz sein, aber auch der chemische Zugang ist schwierig.



Beim Vorhandensein eines 3,5-DiMeO-Substitutionsmusters führt eine Vielzahl an 4-Substituenten zu *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten:
- viele kleine, geradkettige und verzweigte Alkoxy und Alkylthio (mit Alkyl = linear, verzweigt und/oder fluoriert, auch Alkene), und vermutlich auch Alkylgruppen; die Aktivität fällt beim Überschreiten von PrO oder PrS. Diese Verbindungen sind 5-$HT_{2A/C}$-Liganden mit agonistischem Charakter. Viele davon sind mässige bis potente Psychedelika.
- 4-Alkylthio-Derivate scheinen im Menschen potenter zu sein als die entsprechenden 4-Alkoxy-Verbindungen.
- Grosse, lipophile Substituenten (Phenethoxy, Methallyl etc.) führen zu erhöhten 5-HT_{2A}-Rezeptor Affinitäten.
- Die Beschaffenheit des 4-Substituenten beeinflusst Eigenschaften wie Affinitäten und funktionelle Potenz.
- Der 4-Substituent definiert ausgeprägt den Wirkcharakter im Menschen (Art der physischen und psychologischen Effekte, Wahrnehmung).

R3 toleriert Modifikationen wie EtO, MeS, EtS anstelle einer MeO-Gruppe, dies ohne grossen Verlust der Humanpotenz.

α-Me-Gruppe:
- Lipophilie und vermutlich mässig die metabolische Stabilität werden gesteigert.
- 5-HT_{2A}-Affinitäten können möglicherweise leicht gesteigert sein.
- Humanpotenz ist nur leicht gesteigert.

α-Et-Gruppe:
- Eliminiert nahezu gesamte *in vivo* Aktivitäten.

N-Alkylierung:
- *N*-Alkylierung senkt generell *in vitro* und *in vivo* Aktivitäten.
- *N*-Benzyl-Substituenten die 5-HT_2-Rezeptor Affinitäten deutlich erhöhen.
- Dialkylierung führt zu einem weiteren Wirkungsverlust.

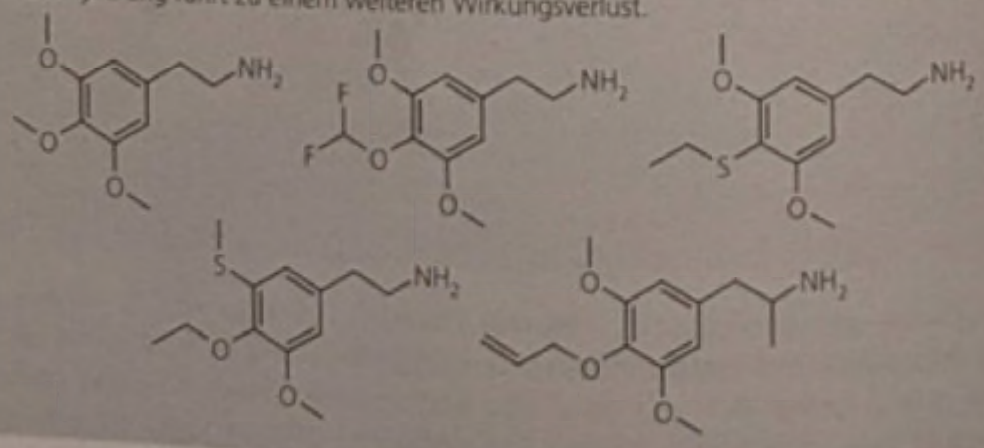
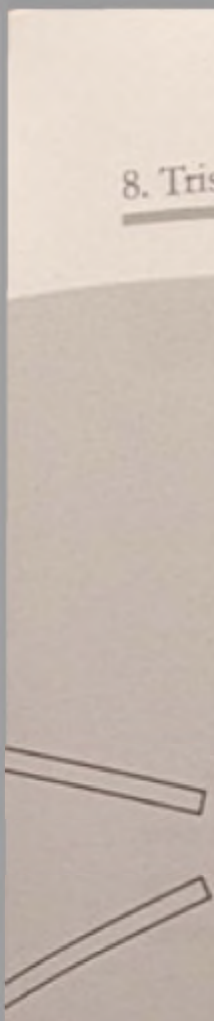
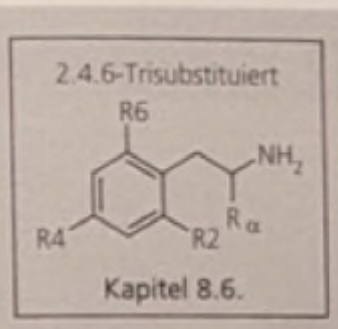
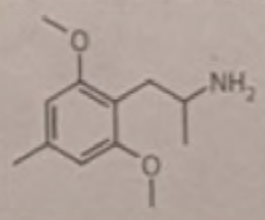


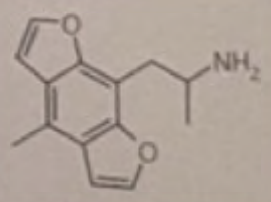
Abb. 6. Qualitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der trisubstituierten Phenylalkylamine

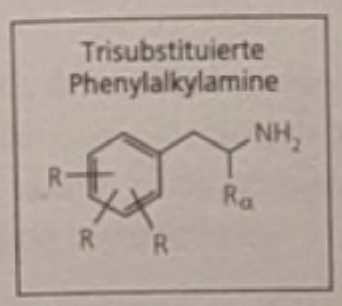


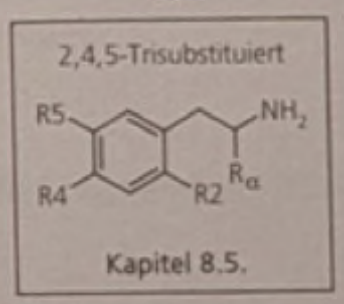


Diese Substanzklasse wurde dürftig untersucht. Die wenigen Daten lassen vermuten, dass 4-substituierte 2,6-Dimethoxyphenylalkylamine einem ähnlichen Trend folgen wie die 2,4,5-trisubstituierten Derivate. Kleine, lipophile 4-Substituenten führen demzufolge auch in 2,6-Dimethoxyphenylalkylaminen zu 5-$HT_{2A/C}$-Agonisten, und viele davon dürften potente Psychedelika sein, obgleich etwas weniger potent als die direkten 2,4,5-Gegenstücke.



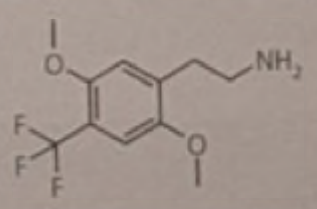


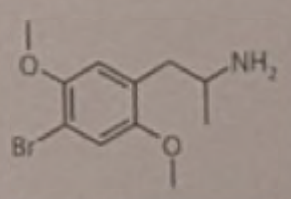




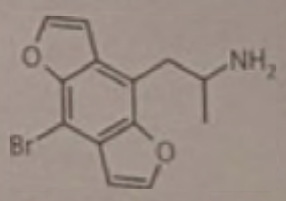
Beim Vorhandensein einer 2,5-DiMeO-Substitution führen viele 4-Substituenten zu *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten (der 4-Substituent ist für hohe Affinitäten zu den 5-HT_2-Rezeptoren sowie für hohe Wirkstärke unabdingbar):

- Kleine, lipophile Gruppen (Me, Et, MeS, EtS, CF_3, Halogen etc.) führen zu 5-$HT_{2A/C}$-Liganden mit agonistischem Charakter.
- Grosse, lipophile Gruppen (Bu, tBu, Phenylpropyl etc.) führen zu Antagonisten der 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren.
- Bei grossen 4-Substituenten wie 3-Phenylpropyl werden die 2- und 5-MeO-Gruppen für hohe Affinitäten nicht mehr benötigt (ergibt Antagonisten).
- Polare Gruppen senken ausgeprägt die Affinitäten sowie *In-vivo*-Potenz.
- Der 4-Substituent beeinflusst stark Eigenschaften wie Affinitäten, *Efficacy*, funktionelle Selektivität und Metabolismus.
- Der 4-Substituent definiert ausgeprägt den Wirkcharakter im Menschen (Art der physischen und psychologischen Effekte, Wahrnehmung).





Der Ersatz einer MeO-Gruppe durch MeS, Et, F führt zu Substanzen mit tieferen Affinitäten. Der 5-HT_{2A}- and 5-HT_{2C}-Rezeptor passt sich in der Region des 2-Substituenten räumlichen Expansionen (z.B. EtO, MeS) weniger gut an als in der 5-Position. Konformationelle Einschränkungen der MeO-Gruppen in die richtige Position kann in grossem Ausmaß die *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz erhöhen. Dasselbe kann durch gewisse konformationelle Einschränkungen der Seitenkette erreicht werden.

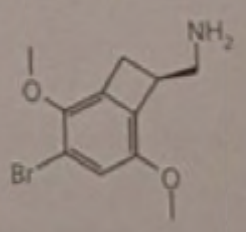


α-Me-Gruppe:

- Lipophilie und metabolische Stabilität werden erhöht
- 5-HT_{2A}-Affinität sowie funktionelle Potenz bleiben unverändert (wobei *R* > *S*)
- Intrinsische Aktivität wird gesteigert (wobei *R* > *S*)
- Stark erhöhte Potenz in Drug Diskriminationsstudien sowie im Menschen (wobei *R* > *S*)

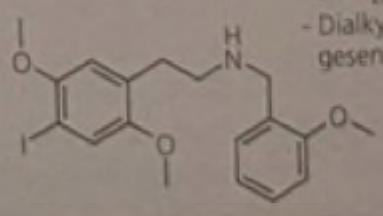
α-Et-Gruppe:

- senkt die pharmakologischen Eigenschaften (Affinitäten, *Efficacy*, *In-vivo*-Potenz).

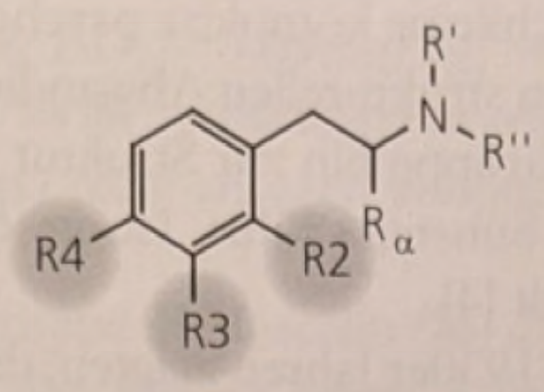


N-Alkylierung:

- Ein *N*-Alkylsubstituent senkt allgemein die *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz.
- *N*-Benzylsubstituenten können die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren stark erhöhen.
- Dialkyl- und quaternisierte Derivate weisen noch stärker gesenkte Eigenschaften auf.



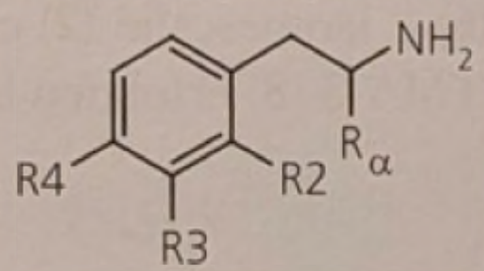
8.1. 2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,3,4-trisubstituierten Phenylalkylamine treten als eher kleine Klasse auf. Zumindest was die Untersuchungen psychoaktiver Substanzen angeht, gingen daraus nur wenig biologisch aktive Verbindungen hervor. Diese frühen Erkenntnisse bremsten weitere Untersuchungen beträchtlich.

Die Tabelle 1 gibt Auskunft darüber, welche Strukturen in welchem Zusammenhang untersucht wurden. Es wurden nur auszugsweise und als relevant eingestufte Literaturstellen angegeben.

Tabelle 1. Ausgewählte 2,3,4-trisubstituierte Phenylalkylamine.



Nr.	Name	R_α	R2	R3	R4	Untersuchungen
1	2-HO-Dopamin	H	HO	HO	HO	B [1]; E [2]
2	Isomescalin	H	MeO	MeO	MeO	C [3-6]; A [7]; H [6]; H [8]
3		H	EtO	EtO	EtO	C [5]
4		H	MeO	OCH_2O		F [9]
5	2-TIM	H	MeS	MeO	MeO	C [6, 10]; G [10]; H [6]
6	3-TIM	H	MeO	MeS	MeO	C [6, 10]; G [10]; H [6]
7	4-TIM	H	MeO	MeO	MeS	C [6, 10]; G [10]; H [6]
8	TMA-3	Me	MeO	MeO	MeO	D [11]; C [12]; K [13]; A [7]; H [6]
9	2Me-MDA	Me	Me	OCH_2O		C [14]; J [14]
10	2F-MDA	Me	F	OCH_2O		C [21]; M [15]
11		Me	MeO	Me	MeO	L [16]
12	MMDA-3a, Trance	Me	MeO	OCH_2O		D [11]; H [6]
13	MMDA-3b	Me	OCH_2O		MeO	H [6]; I [17]
14	2T-MMDA-3a	Me	MeS	OCH_2O		H [6]
15		Et	MeO	MeO	MeO	A [7]

a) A: Chemische Analyse via Massenspektroskopie; B: Einfluss auf Blutdruck; C: Synthese; D: Toxizität und Dosierung im Menschen; E: Angriff des Hydroxylradikals auf Dopamin, F: Analyse der molekularen Konnektivität; G: MAO-Inhibition; H: Humanpotenz; I: [^{3}H]-Dopamin- und [^{3}H]-Serotonin-Freisetzung; J: Geprüft als monoaminfreisetzendes Agens, sowie Diskriminationsstudien an Ratten mit diversen Training Drugs; K: Lokomotionsstudie an Mäusen; L: Geprüft auf Toxizität, Einfluss auf Barbiturat-Schlafzeit sowie Verhalten von Mäusen; M: Interaktion mit Monoamintransporter.

8.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen

Die einfache Struktur und gleichzeitig komplexe psychoaktive Wirkung von Mescalin (**16**; siehe Kapitel 8.4.1) führte zu vielen strukturellen Abwandlungen. So kam auch die Frage auf, ob ein Umplatzieren einer MeO-Gruppe hin zur Struktur von Isomescalin (IM, **2**) ebenfalls zu einer psychedelisch wirkenden Substanz führt. Isomescalin (**2**) wurde erstmals von *Slotta* und *Heller* im Jahre 1930 hergestellt [4].

Frühe Untersuchungen in den 1930er Jahren zeigten, dass Mescalin (**16**) in gesunden Personen einen viel stärkeren berauschenden Effekt erzeugte als in schizophrenen Probanden, und dass Isomescalin (IM, **2**) praktisch einen umgekehrten Effekt aufweist [8]: Während es nahezu frei von einer psychotropen Wirkung in gesunden Probanden war, erwies es sich als effektiv in schizophrenen Patienten. Daher erhielt Isomescalin (**2**) auch den Namen „reziprokes Mescalin". Weitere Studien, die diese Sachlage weiter geklärt hatten, wurden scheinbar nie getätigt oder publiziert [6]. Es wurde schließlich bestätigt, dass Isomescalin (**2**) im gesunden Menschen bei Dosierungen von bis zu 400mg inaktiv ist [6].

Die Frage nach der Umplatzierung der MeO-Gruppen stellte sich auch bei der Substanz TMA (**17**). Das 3C-Analogon (Definition siehe Kapitel 8.5.2) von Mescalin (**16**) erwies sich als fast doppelt so potent wie Mescalin, aber mit kürzerer Wirkdauer als letzteres (siehe Kapitel 8.4.3). Werden die MeO-Gruppen von TMA (**17**) hin zu TMA-3 (**8**) umplatziert, so erhält man wie im Falle Mescalin (**16**) / Isomescalin (**2**) eine wirkungsarme oder -lose Substanz (Abb. 1). Humanversuche mit TMA-3 (**8**) erfolgten bis zu 100mg, und zumindest bis zu

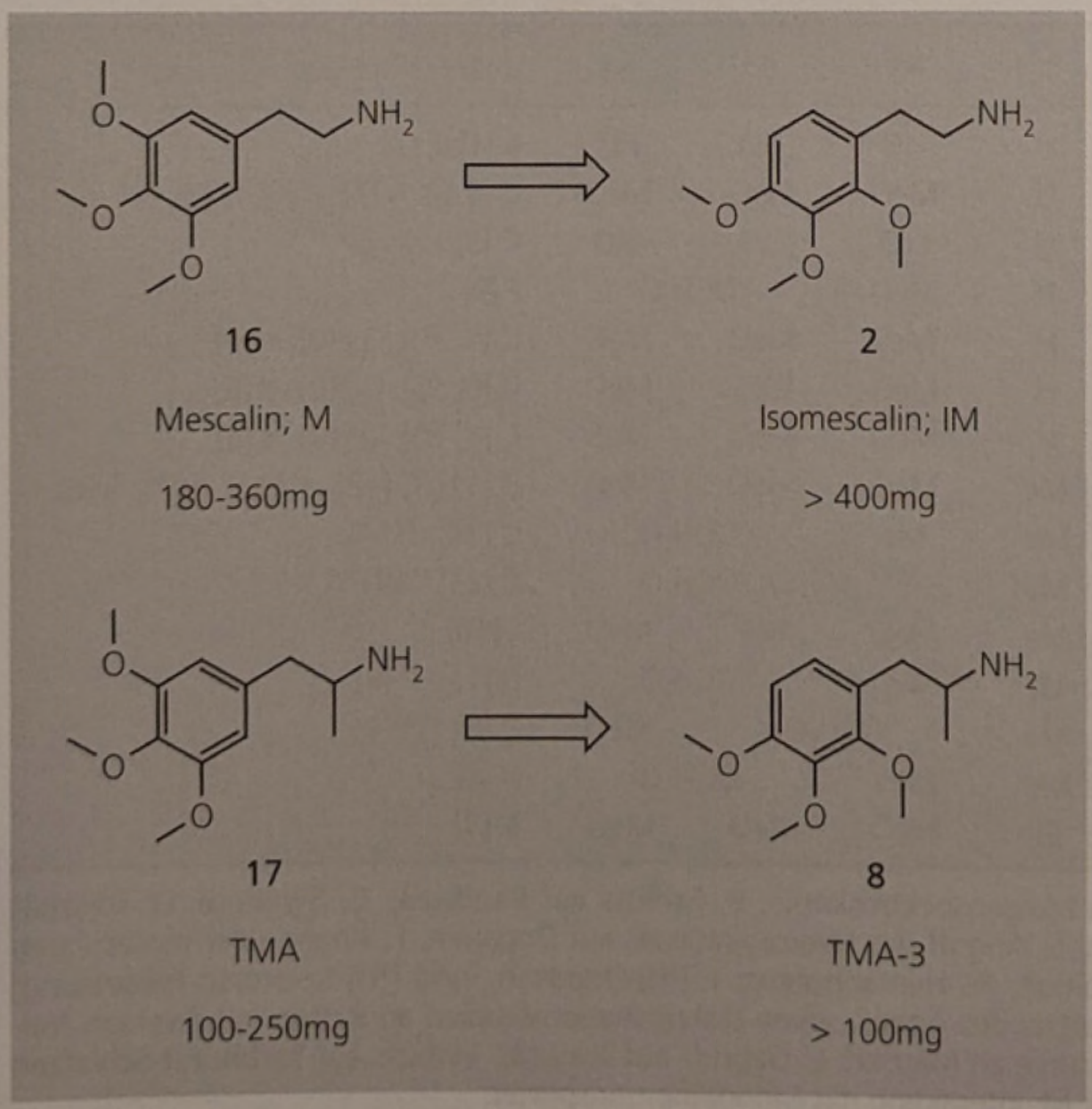


Abb. 1. Das Umplatzieren des 3,4,5-Trimethoxysubstitutionsmusters hin zu den 2,3,4-Derivaten geht mit einem Verlust der Psychoaktivität einher.

dieser Dosierung waren keinerlei Veränderungen des Bewusstseinszustandes bemerkbar [6]. Abschließend kann nicht gesagt werden, dass TMA-3 (**8**) inaktiv ist, jedoch lassen Analogien vermuten, dass selbst Dosierungen von mehr als 300mg keine psychoaktiven Effekte haben. Immerhin substituierte TMA-3 (**8**; ED_{50}= 7.89mg/kg) vollumfänglich in DOM-trainierten Ratten (ED_{50}= 0.44mg/kg) [27]. *Van der Schoot* zeigte in seinen Untersuchungen, dass TMA-3 (**8**) die Lokomotion in Mäusen (i.p.) nicht anregen konnte [13].

Das Ersetzen einer Methoxygruppe in Mescalin (**16**) durch eine Methylthiogruppe führte zu einer drastischen Steigerung der Potenz dieser Substanzen (Abb. 2. 4-Thiomescalin; **18**, siehe auch Kapitel 8.4.9.1, und 3-Thiomescalin; **19**, Kapitel 8.4.9.2). Die Thio-Analoga von Isomescalin (**2**) wurden ebenfalls untersucht, jedoch erwiesen sich die drei möglichen

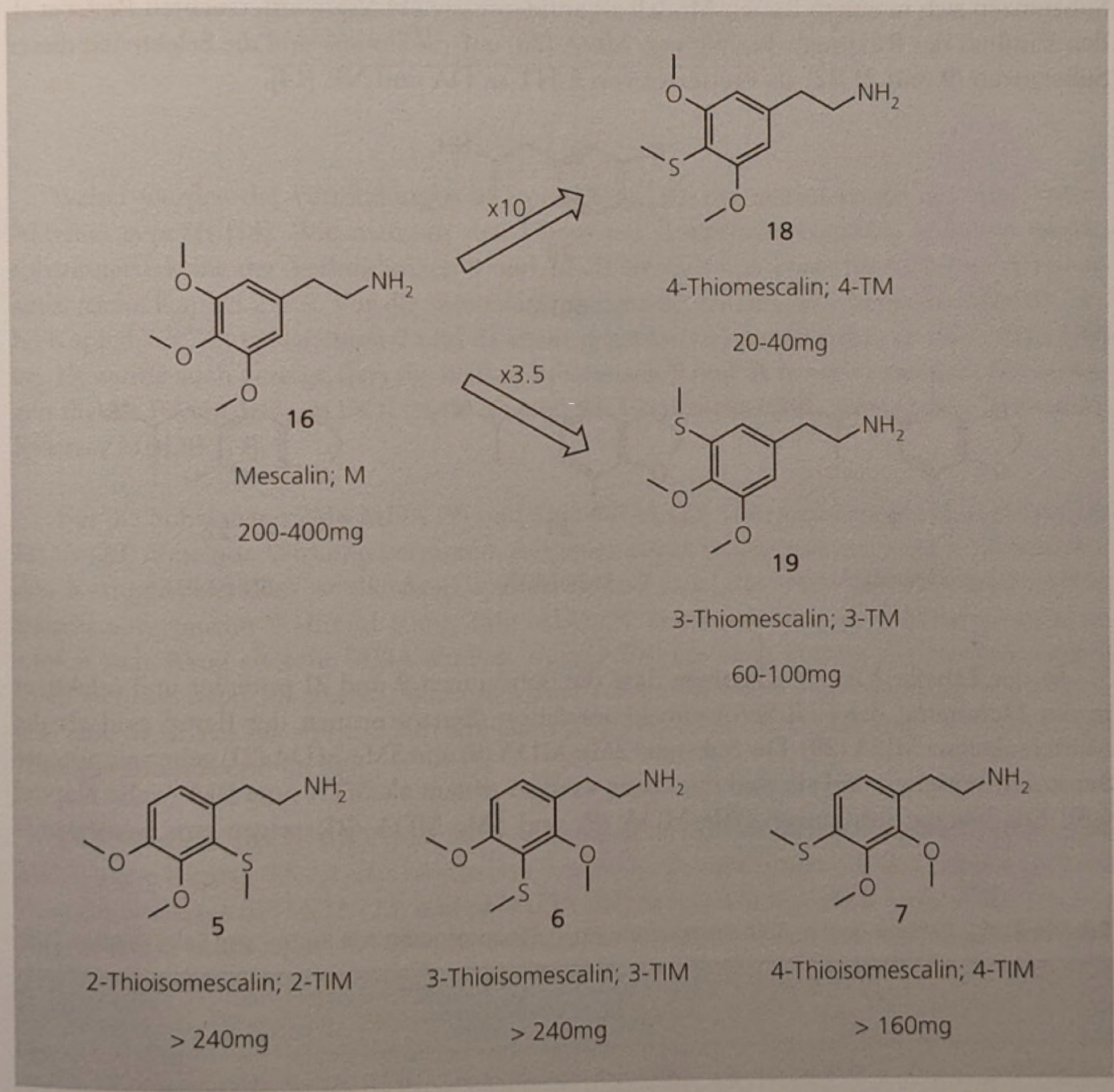
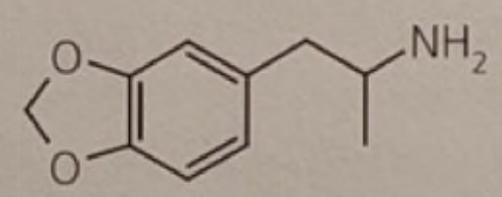


Abb. 2. Bei Mescalin (**16**) bewirkt ein *O*-Ersatz durch *S* eine deutliche Steigerung der Humanpotenz. Ob dies auch für Isomescalin (**2**, Abb. 1) gilt, kann mit den Thioisomescalinderivaten **5**-**7** nicht abschließend beantwortet werden, da weder für sie noch für Isomescalin (**2**) die aktive Humandosis gefunden wurde.

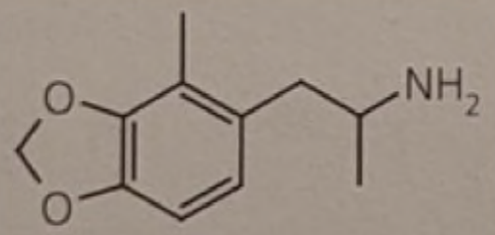
Derivate 2-TIM (**5**), 3-TIM (**6**) und 4-TIM (**7**) bei Dosierungen von 240mg (160mg für das letzte) als inaktiv (TIM = Thioisomescalin). Ob hier das Einführen des Schwefels einen Einfluss auf die Aktivität hat respektive eine Steigerung bewirkt, kann nicht abschließend festgestellt werden, da weder für die Muttersubstanz Isomescalin (**2**) noch für die drei Thio-Analoge **5**-**7** eine wirksame Dosis gefunden wurde.

Während Psychedelika ihre pharmakologischen Wirkungen primär durch agonistische Interaktion mit Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren ausüben (siehe Kapitel 8.5.1), wirken Entaktogene wie MDMA oder MBDB (siehe Kapitel 7.5.6 und 7.5.7.2) primär als Freisetzer der Monoamine. MDA (**20**) liegt zwischen den beiden Klassen, es erzeugt eine psychedelische sowie entaktogene Wirkung (und auch eine stimulierende, siehe Kapitel 7.5.7.1), was sich auf neuronaler Ebene widerspiegelt. Diese Substanz wurde als Startpunkt gewählt, um zu erkunden, welche Effekte strukturelle Modifikationen haben [14]. Da serotoninfreisetzende Substanzen sich in einem Ratten-Modell als antidepressiv erwiesen, untersuchten *Parker* et al. den Einfluss der Ringmethylierung von MDA (**20**) auf die Potenz und die Selektivität dieser Substanzen (**9** und **21**-**22**) als Freisetzer von 5-HT *vs.* DA und NE [14].



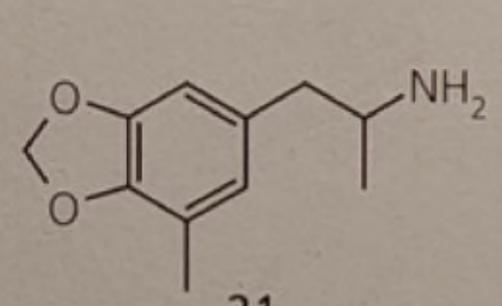
20

MDA



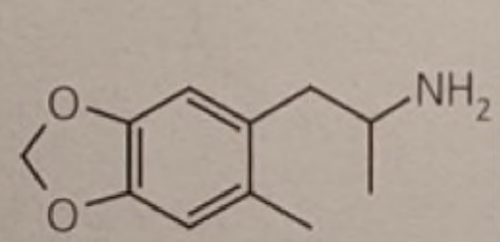
9

2Me-MDA



21

5Me-MDA



22

6Me-MDA

In der Tabelle 2 ist zu erkennen, dass die Substanzen **9** und **21** potenter und selektiver in der Hemmung der [^{3}H]-Serotoninakkumulation (Synaptosomen der Ratte) sind als die Muttersubstanz MDA (**20**). Die Substanz 2Me-MDA (**9**) und 5Me-MDA (**21**) gelten als potente Serotoninfreisetzer, und sie sind nur etwas weniger potent als MTA oder PIA (siehe Kapitel 6.3). Die beiden Substanzen 2Me-MDA (**9**) und 5Me-MDA (**21**) zeigen eine bemerkens-

Tabelle 2. IC_{50} für Monoamin-Aufnahmehemmung in Synaptosomen von Ratten und Selektivitäten [14].

Substanz	IC_{50} [^{3}H]-5-HT (nM)	IC_{50} [^{3}H]-DA (nM)	IC_{50} [^{3}H]-NE (nM)	Selektivität 5-HT/DA	Selektivität 5-HT/NE
MDA (**20**)	478	890	266	2	<1
2Me-MDA (**9**)	93	12000	1937	129	21
5Me-MDA (**21**)	107	11600	1494	108	14
6Me-MDA (**22**)	783	28300	4602	36	6

werte Selektivität für 5-HT *vs.* DA von über 100. Dies spiegelt die angenommene höhere Sensitivität des DA-Transporters gegenüber strukturellen Modifikationen wider [14].

Am humanen Serotonintransporter (hSERT) bindet 2Me-MDA (**9**) mit einem K_i= 700nM gleich potent wie MDA (**20**) [18] (Tabelle 3).

Tabelle 3. K_i-Werte für [^{3}H]-5-HT-Aufnahmehemmung am hSERT [18].].

Substanz	hSERT K_i [^{3}H]-5-HT (nM)
MDA (**20**)	700
2Me-MDA (**9**)	700
5Me-MDA (**21**)	900
6Me-MDA (**22**)	2200

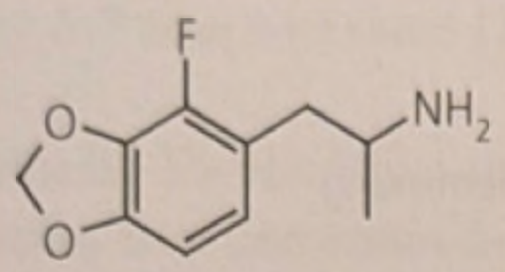
Weiter wurden die Verbindungen in einer Drug-Discrimination-Studie auf ihre *In-vivo*-Aktivität geprüft [14]. Wie man aus den Daten zur Aufnahmehemmung erwarten würde, substituierte keine der Verbindungen **9** und **22**-**23** für den Catecholaminfreisetzer Amphetamin (siehe Kapitel 2.3.2). Für die serotoninfreisetzende, entaktogene Substanz MBDB (siehe Kapitel 7.5.7.2) vermochten **9** und **21** etwas potenter zu substituieren, als dies MDA (**20**) tat. Es wurde auch gezeigt, dass die beiden Substanzen **9** und **21** bei etwa gleichen Dosierungen für das Psychedelikum DOI (siehe Kapitel 8.5.10) substituierten, wie bei dem Serotonin-Releaser MBDB [14].

Für die Substanzen 2Me-MDA (**9**) und 5Me-MDA (**21**) lässt sich eine im Menschen dem MDA (**20**) ähnelnde Wirkung vermuten, mit einer etwas weniger ausgeprägten stimulierenden Komponente. Dies ist allerdings spekulativ, und es ist bis anhin nur ein anekdotischer Bericht aufgetaucht: Während 10mg 2Me-MDA (**9**) keine signifikanten Effekte zeigten, erwiesen sich 40mg als sehr MDA-ähnlich, initiale Effekte nach 20min, Farbveränderungen (blau zu grün, nach 30–40min), Wirkungsdauer rund 12h, wobei eine bleibende Stimulation und eine Mydriasis bis zu rund 20h anhielten [19]. Das 6Me-MDA (**22**) zeigt Wirkungen bei 160mg während rund 8h [20].

Die Substanz **10** (2F-MDA) ist ein Fluoranalog zu 3,4-Methylendioxyamphetamin (**20**, MDA; siehe Kapitel 7.5.7.1). Es wurde von *Trachsel* et al. zusammen mit den beiden anderen Positionsisomeren 5F-MDA (**23**) und 6F-MDA (**24**) hergestellt (Synthese siehe Abb. 3, sowie Kapitel 8.4.11 und Kapitel 8.5.23) [21] und auf die Interaktion mit den Monoamintransportern geprüft (kompetitiver Assay, Tabelle 4) [22]. Es ist schwer, die erhaltenen Werte mit Werten anderer Substanzen aus anderen Experimenten zu vergleichen. Wenn mittels tritiierten, selektiven Transporter-Hemmstoffen markiert wird, wird nur die Kompetition an exakt dieser Bindungsstelle erhalten. Eine andere Methode ist, die direkte Wiederaufnahmehemmung von tritiierten Monoaminen zu bestimmen (funktioneller Assay). Durch Modifikation des Versuchs könnte auch eine Aussage über die Hemmung der Wiederaufnahme oder der Freisetzung von Monoaminen gemacht werden. Für Derivate des Releasers MDA wäre die

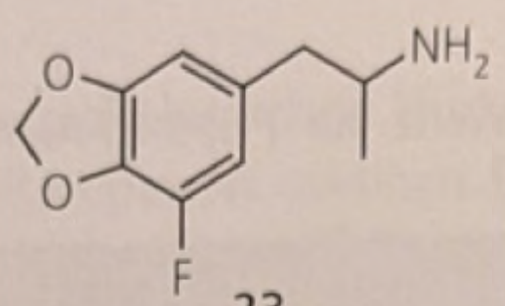
Bestimmung der Fähigkeit zum Release aussagekräftiger als die Verdrängung eines markierten Transporterhemmstoffs aus seiner Bindetasche.

Über die Wirkung der Derivate **10**, **23** und **24** im Menschen ist bis anhin nichts bekannt.



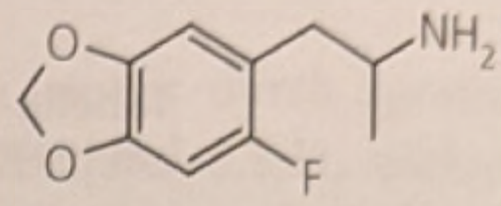
10

2F-MDA



23

5F-MDA



24

6F-MDA

Tabelle 4. K_i-Werte diverser Fluoranaloga von MDA. Hemmung der Aufnahme von [^{3}H]WIN-35428, [^{3}H]Nisoxetin und [^{3}H]Citalopram am DAT, NET und SERT, respektive [22].

Substanz	DAT K_i (nM)	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)
MDMA (**29**)[a]	>10000[b]	>10000	>10000
2F-MDA (**9**)	>10000	>10000	8064
5F-MDA (**23**)	>10000	>10000	>10000
6F-MDA (**24**)	>10000	>10000	>10000

a) Daten aus [23]; für MDA (**20**) nicht bekannt. b) mit [^{3}H]GBR 12935 geprüft.

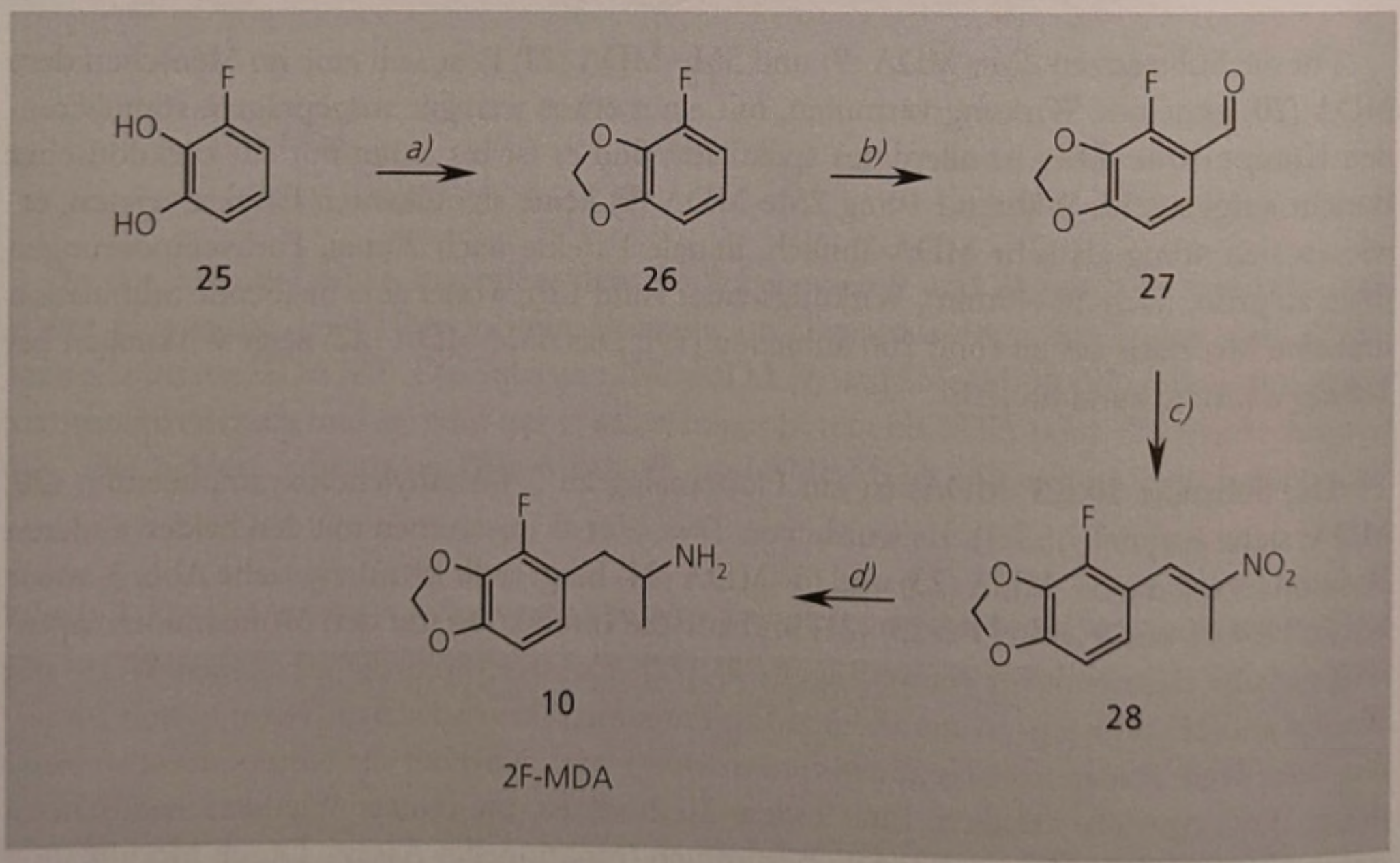
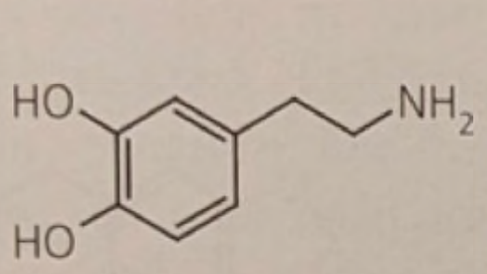


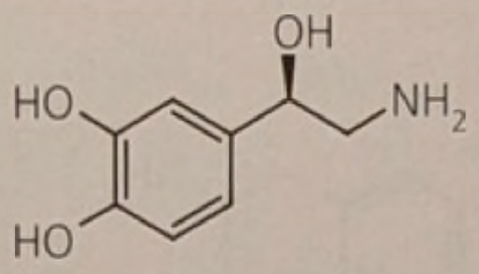
Abb. 3. Syntheseschema für 2F-MDA (**10**). a) CH_2Br_2, Cs_2CO_3, DMF, 110°C; 90%. b) $TiCl_4$, $CHCl_2OCH_3$, DCM; 76%. c) $EtNO_2$, AcOH, $BuNH_2$, mol.Sieb, 90°C; 74%. d) AlH_3, THF, 0°C; 77%, als HCl-Salz.

Der Effekt eines Fluoratoms in Dopamin (DA; **30**) [24] und auch Norepinephrin (NE; **31**) [24-26] wurde intensiv untersucht. Die Fluorierung in der 2-Position (2F-DA; **32**) beeinträchtigte die β-Hydroxylierung (zu Norepinephrinderivaten) stärker als durch die Fluorierung in der 6-Position (6F-DA; **33**). Beide Derivate wurden gut in die Speichervesikel von sympathischen Neuronen aufgenommen. Weiter wurden die adrenergen Eigenschaften untersucht. Fluorierung in der 2-Position von Phenethanolaminen (die gemischten α/β-adrenergen Agonisten Norepinephrin und Epinephrin, sowie der selektive α-adrenerge Agonist Phenylephrin und der selektive β-adrenerge Agonist Isoproterenol) senkte die Affinität des Agonisten für α-adrenerge Rezeptoren, während die 6-Fluorierung die Affinität deutlich für β-adrenerge Rezeptoren senkte (zusammengefasst in [26]).



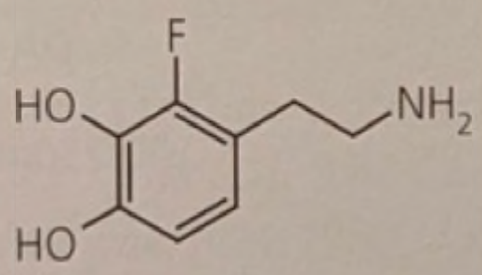
30

DA



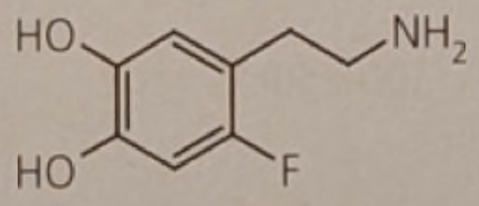
31

NE



32

2F-DA



33

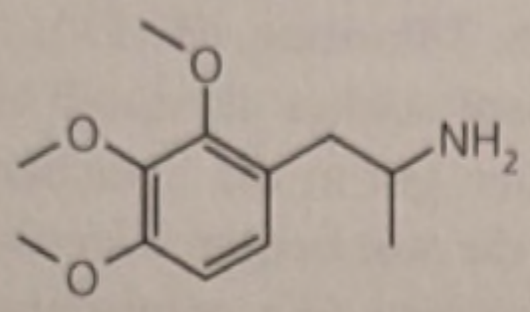
6F-DA

Wenn in TMA-3 (**8**) formal zwei MeO-Gruppen zu einer Methylendioxygruppe zusammengeschlossen werden (Abb. 4, A), dann erhält man die beiden Substanzen MMDA-3a (**12**) und MMDA-3b (**13**). Interessanterweise führt das Rigidisieren hin zu MMDA-3a (Trance; **12**) zu einer aktiven Verbindung; sie ist psychoaktiv in einer Dosierung von 20–80mg und die Wirkung hält 10–16h an [6]. Es stellt sich die Frage nach den neuropharmakologischen Prinzipien. Vermutet werden darf eine Interaktion mit den Monoamintransportern sowie schwächer mit 5-HT_2-Rezeptoren. MMDA-3b (**13**) wurde bis anhin bis zu einer Dosierung von 80mg getestet, wobei sich keine Wirkung spürbar machte [6]. In der Fähigkeit, 5-HT freizusetzen, war **13** gleich potent wie (+)-*S*-MDMA. Die DA-Freisetzung war etwa vergleichbar mit (-)-*R*-MDMA [17].

Ein Quervergleich zu den 3,4-5-trisubstituierten Phenylalkylaminen zeigt bei der analogen Rigidisierung ein anderes Ergebnis (Abb. 4, B): TMA (**17**) und MMDA (**34**) zeigen im Menschen dieselbe erforderliche Dosierung (siehe Kapitel 8.4.11).

Das Derivat 2T-MMDA-3a (**14**, Abb. 4, C) liegt strukturell zwischen MMDA-3a (**12**) und 2-TIM (**5**). Es wurde bis anhin im Menschen nur bis 12mg getestet und war wirkungslos.

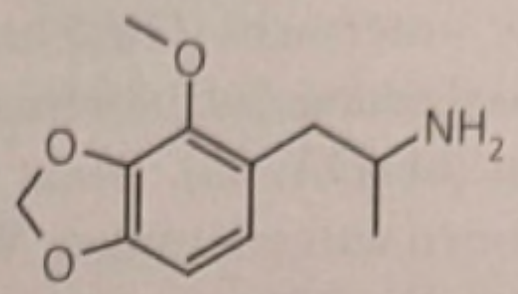
A



8

TMA-3

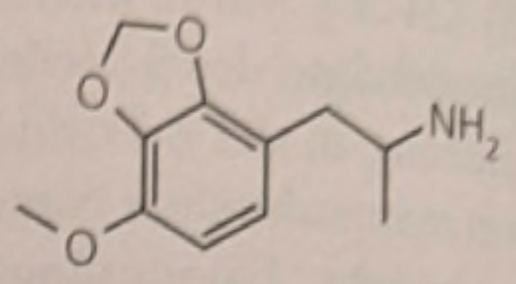
> 100mg



12

MMDA-3a

20-80mg

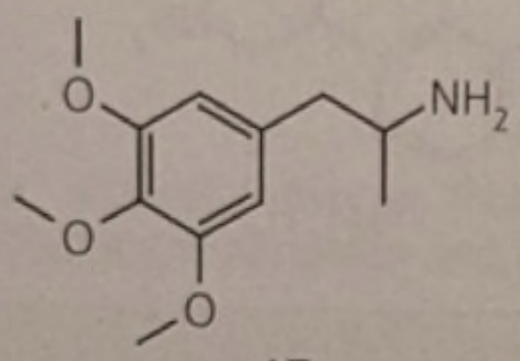


13

MMDA-3b

>80mg

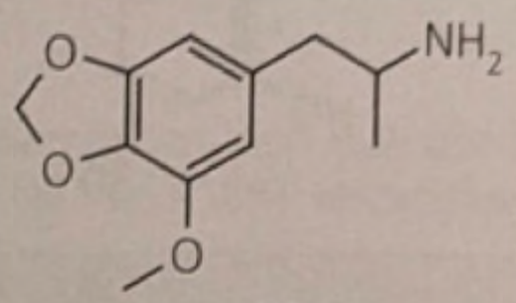
B



17

TMA

100-250mg

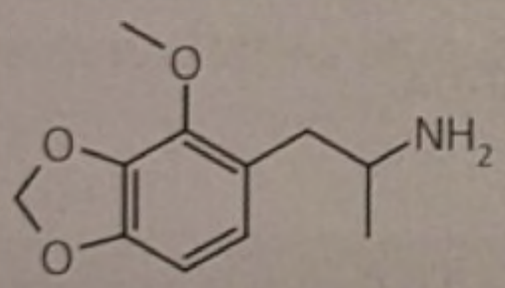


32

MMDA

100-250mg

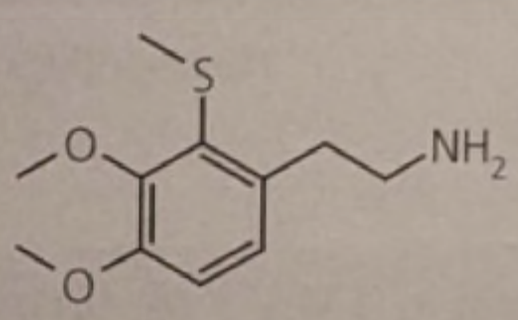
C



12

MMDA-3a

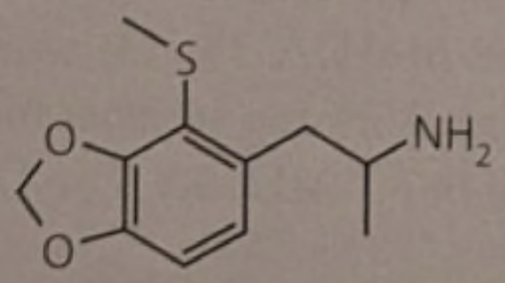
20-80mg



5

2-TIM

> 240mg



14

2T-MMDA-3a

> 12mg

Abb. 4. A: Das Rigidisieren zweier MeO-Gruppen von TMA-3 (**8**) hin zur Dioxol-Einheit führt nur im Falle von MMDA-3a (**12**) zu einer mäßig potenten psychoaktiven Verbindung. **B**: Im Falle des Positionsisomers TMA (**17**) erfolgt durch das Rigidisieren zweier MeO-Gruppen ein Wirkungserhalt (MMDA, **32**). **C**: Die aktive Dosis des aus **12** und **5** strukturell verschmolzenen 2T-MMDA-3a (**14**) ist bis anhin unbekannt.

Zusammenfassung

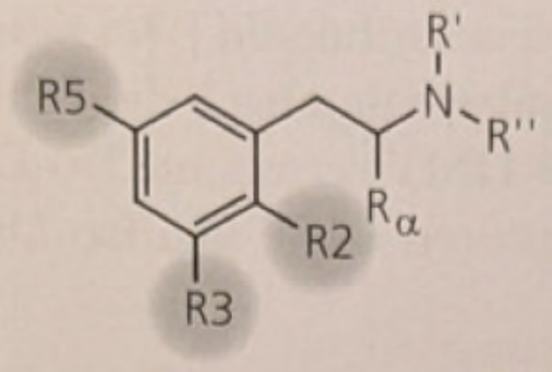
Es gibt nur wenige Vertreter dieser Substanzklasse. Isomescalin (**2**) scheint ausschließlich auf schizophrene Menschen psychotrope Wirkung zu haben. Auf Gesunde zeigt es bis 400mg keine Wirkung. Die im Menschen geprüften Derivate waren bis auf MMDA-3a (**12**) inaktiv. Auch Schwefelanaloga zeigten in Humanstudien bis in Bereiche von 100mg keine psychoaktiven Effekte. Daraus lässt sich vermuten, dass die 2,3,4-trisubstituierten Phenylalkylamine höchstens geringe Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor haben (siehe Kapitel 8 für Erklärungsansätze). Substanzen, die eine 3,4-Methylendioxygruppe tragen – also MDA-Analoga – wirken im Menschen vornehmlich über eine Interaktion mit den Monoamintransportern. Ein kleiner Rest wie eine Methylgruppe an Position 2 scheint die Wirkung am Menschen und auch die 5-HT-Freisetzung bzw. -Wiederaufnahmehemmung gegenüber MDA (**20**) etwas zu verstärken. Die fluorierten MDA-Analoga wurden auf ihre Fähigkeit, Monoamine freizusetzen, noch nicht untersucht.

Literatur

[1] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[2] A. Slivka, G. Cohen. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 15466.
[3] Erne. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 912.
[4] K. H. Slotta, H. Heller. *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 3029.
[5] K. H. Slotta, G. Szyszka. *J. Prakt. Chem.* **1933**, *137*, 339.
[6] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[7] S. Kolliker, M. Oehme. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1294.
[8] K. H. Slotta, J. Müller. *Z. Physiol. Chem.* **1936**, *238*, 14.
[9] R. A. Glennon, L. B. Kier, A. T. Shulgin. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 906.
[10] P. Jacob, 3rd, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1348.
[11] A. T. Shulgin. *Experientia* **1964**, *20*, 366.
[12] A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 445.
[13] J. van der Schoot, E. J. Ariens, J. van Rossum, J. A. Hurkmans. *Arzneimittelforschung* **1962**, *12*, 902.
[14] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch, A. T. Shulgin, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1001.
[15] D. Trachsel, D. Lehmann. Unveröffentlichte Arbeiten, 2009.
[16] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert, Jr., M. B. Noel. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.
[17] D. J. McKenna, X. M. Guan, A. T. Shulgin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 505.
[18] C. C. Walline, D. E. Nichols, F. I. Carroll, E. L. Barker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *325*, 791.
[19] Anonym. Persönliche Mitteilung, 2009.
[20] P. Rausch. Persönliche Mitteilung, 2009.
[21] D. Trachsel, D. Lehmann. Unveröffentlichte Arbeiten, 2008.
[22] D. Trachsel, V. Setola, B. Roth. Unveröffentlichte Arbeiten, 2008.

[23] NIMH Psychoactive Drug Screening Program. http://pdsp.med.unc.edu/
[24] G. Eisenhofer, D. Hovevey-Sion, I. J. Kopin, R. Miletich, K. L. Kirk, R. Finn, D. S. Goldstein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *248*, 419.
[25] J. F. DeBernardis, D. J. Kerkman, M. Winn, E. N. Bush, D. L. Arendsen, W. J. McClellan, J. J. Kyncl, F. Z. Basha. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1398.
[26] G. T. Chen, M. King, F. Gusovsky, C. R. Creveling, J. W. Daly, B. H. Chen, J. Y. Nie, K. L. Kirk. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3947.
[27] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.

8.2. 2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,3,5-trisubstituierten Phenylalkylamine sind allgemein sehr spärlich untersuchte Substanzen. Einerseits hindert die überaus erschwerte Chemie die Zugänglichkeit derartiger Verbindungen: Sie herzustellen erfordert aufwändige Synthesemethoden, und noch heute sind die Synthesestrategien eine Herausforderung. Andererseits konnte mit vereinzelten Substanzen, die direkte Analoga zu potenten psychoaktiven Strukturen sind, gezeigt werden, dass diese weitgehend die pharmakologischen Eigenschaften verlieren. Das könnte der Grund dafür sein, dass nur sehr wenige weitere Untersuchungen zu dieser Substanzklasse getätigt wurden.

Es sind drei Substanzen als direkte Analoga zu den bekannten, psychoaktiven (psychedelischen) Verbindungen TMA-2 (**1**), DOM (**2**) und DOB (**3**) pharmakologisch geprüft worden (Abb. 1): TMA-4 (**4**), Iso-DOM (**5**) und Iso-DOB (**6**). Sie tragen alle den bedeutsamen 4-Substituent in der 3-Position. Bedeutsam ist dies, weil potente Serotonin $5HT_{2A/C}$-Rezeptoragonisten des Phenethylamintyps eine 2,5-Dimethoxysubstitution tragen gepaart mit einem kleinen, lipophilen Substituenten in der 4-Position (siehe Kapitel 8.5.1). Es stellt sich die Frage, ob die 2,5-Dimethoxysubstitution mit einem Substituenten in der 3-Position ebenfalls zu potenten Psychedelika resp. Serotonin-$5HT_{2A/C}$-Rezeptoragonisten führt. Die im Folgenden besprochenen Verbindungen sollen Aufschluss darüber liefern.

Die Synthese des 2,3,5-Trimethoxyamphetamins (TMA-4, **4**) beschrieb *Shulgin* im Jahre 1966 [1]. In Drug-Discrimination-Studien zeigten *Glennon* und *Young*, dass TMA-4 (**4**) in DOM-trainierten Ratten zu substituieren vermag (DOM: ED_{50}= 0.44mg /kg) [2]. Mit einer ED_{50}= 16.5mg/kg erwies sich TMA-4 (**4**) sogar als schwächer als Mescalin (**7**; ED_{50}= 14.6mg/kg). Weiter wurde geprüft, ob TMA-4 (**4**) für Amphetamin zu substituieren vermag [3]. Der Amphetaminstimulus generalisierte für keines der geprüften Trimethoxyamphetamine komplett, und TMA-4 (**4**) verhielt sich gar wie Kochsalzlösung.

Shulgin erwähnt schließlich eine Humandosis von >80mg, denn aufgrund der schlechteren Ausbeute bei der Synthese war nicht genügend Material vorhanden, um weitere Tests zu tätigen [4]. Ein einziges Experiment mit 80mg erzeugte einen beeindruckenden introspektiven Zustand, und die Intensität der Berauschung wurde mit 50µg LSD oder 120mg TMA verglichen [5]. Die Aussagen zur Wirkungen waren dürftig, so dass nicht abschließend gesagt werden kann, welcher Wirktyp TMA-4 (**4**) ist.

Das 2,3,5-Trimethoxyphenethylamin (2,3,5-TMPEA, **7**) wurde zusammen mit vielen anderen Phenethylaminen als Substrat für Aminooxidase geprüft [6] (siehe Tabelle 1 im Kapitel 8.6).

Vergleicht man die 2,3,5-Analoga mit den potenten Psychedelika DOM (**2**) und DOB (**3**), so zeigt sich wie bei den Trimethoxyamphetaminen ebenfalls ein Wirkverlust. In einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten vermochte Iso-DOM (**5**; auch 3-Me-2,5-DMA genannt) nur partiell (34%) für DOM (**2**) zu substituieren [7]. Dieses Verschieben der Methylgruppe aus der 4- in die 3-Position verminderte demnach die Fähigkeit, für DOM zu substituieren. Auch für das Halluzinogen 5-MeO-DMT vermochte Iso-DOM (**5**) nur partiell zu substituieren [8]. An Serotonin 5-HT_2-Rezeptoren zeigte sich Iso-DOM (**5**) um mehr als das 60-fache weniger affin als DOM (**2**) [9].

Iso-DOB (**6**, auch als SL-7161 bekannt) zeigte dasselbe Verhalten: An 5-HT_2-Rezeptoren zeigte sich Iso-DOB (**6**) um das 120-fache weniger affin als DOB (**3**) [9] (siehe auch [10, 11]), und für das Halluzinogen 5-MeO-DMT vermochte Iso-DOB (**6**) nicht zu substituieren [8].

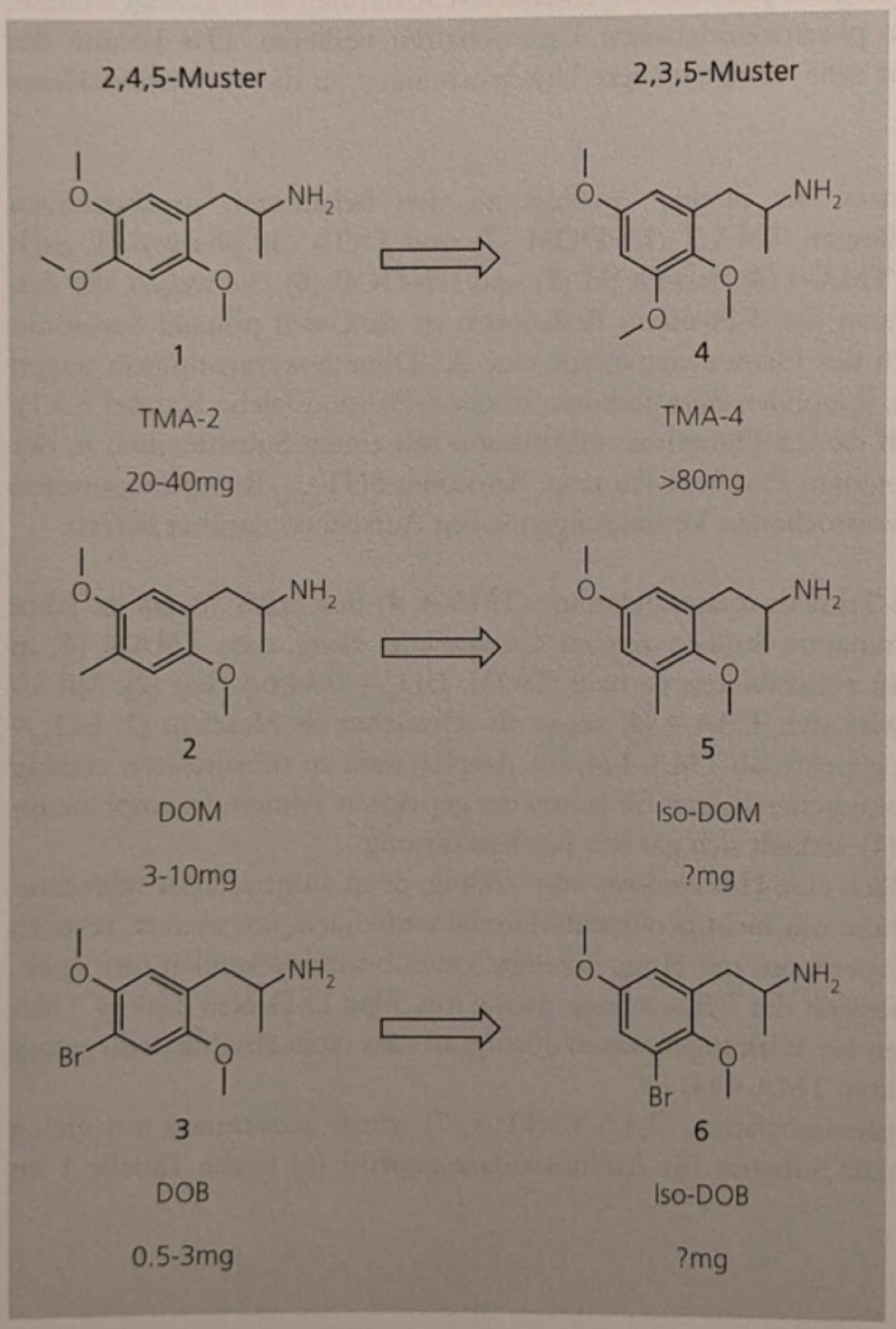
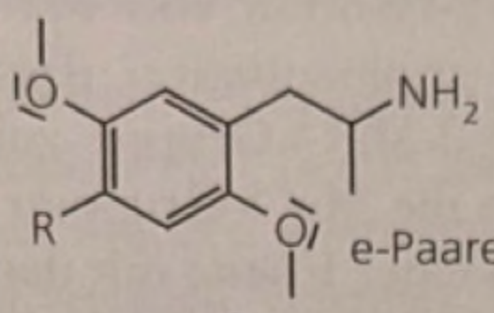


Abb. 1. Aufgrund der *In-vitro*-Daten (Affinitäten zu 5-HT_2-Rezeptoren) und *In-vivo*-Experimente (Drug Discrimination-Studien, Humanversuche) darf im Vergleich zu der 2,4,5-Serie von einem massiven Wirkverlust der 2,3,5-trisubstituierten Phenethylamine im Menschen ausgegangen werden.

A

e-Paare *anti* zur Seitenkette

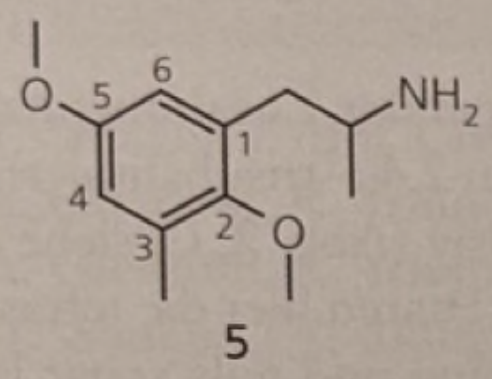


e-Paare *syn* zur Seitenkette

8

2,4,5-trisubst.

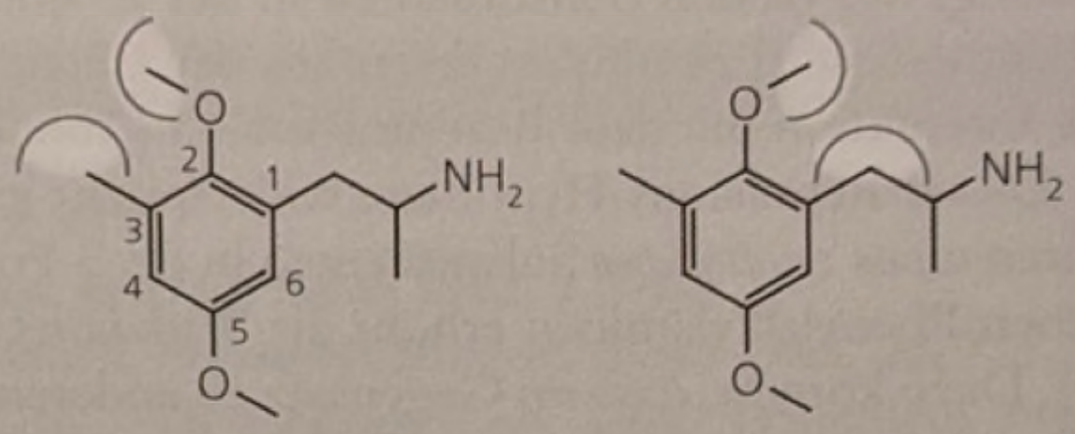
B



5

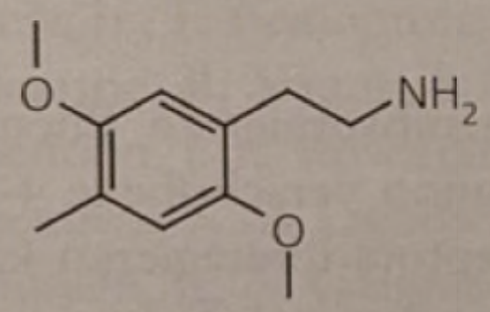
Iso-DOM

=



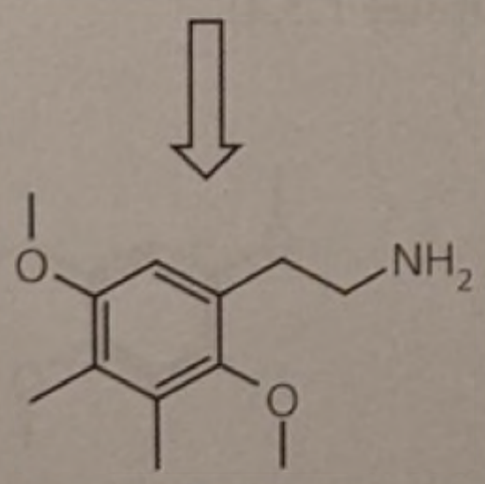
Sterische Repulsionen

C



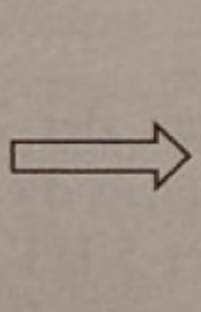
9; 2C-D

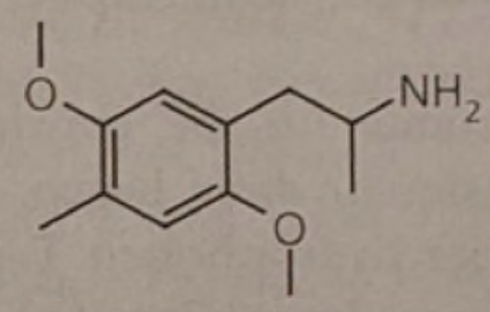
20-60mg
4-6h



10; 2C-G

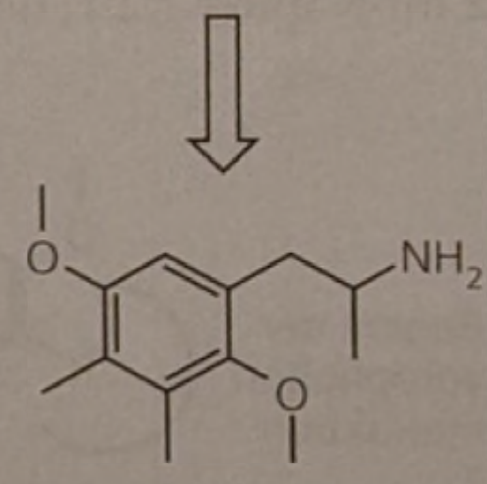
20-35mg
18-30h





2; DOM

3-10mg
14-20h



11; G

20-32mg
18-24h

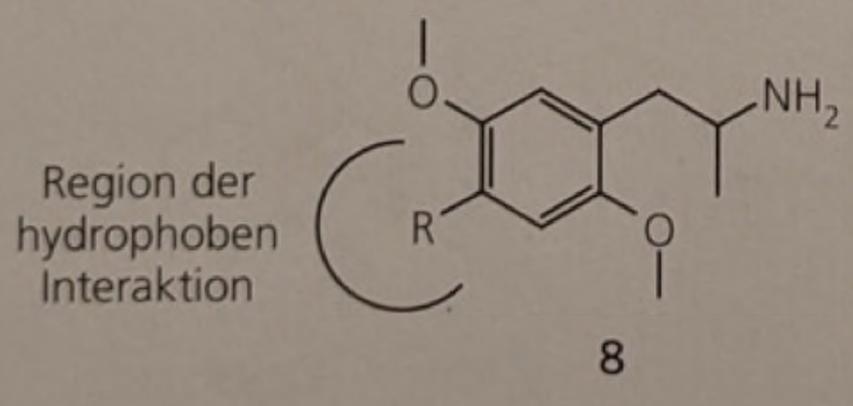
Abb. 2. A: Aus Modellen mit rigidisierten Substanzen und *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Experimenten geht hervor, dass die e-Paare der 2,5-MeO-Gruppen *in plane* mit dem Benzenring stehen und optimalerweise wie gezeigt angeordnet sein müssen, um hohe biologische Aktivität zu erlangen. **B**: Durch den Substituenten in 3-Position wird der 2-MeO-Substituent *out of plane* forciert. **C**: Dieselben Repulsionen können in **10** und **11** erfolgen – trotzdem sind es relativ potente Psychedelika. Demzufolge weisen sie wahrscheinlich eine relativ hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor auf. Dies wiederum resultiert vermutlich aufgrund der Anwesenheit eines 4-Substituenten.

Aufgrund der vorliegenden Fakten darf angenommen werden, dass das Verschieben des 4-Substituenten in die 3-Position von Psychedelika zu nichtaktiven Verbindungen führt (Abb. 1). Man könnte argumentieren, dass der Substituent in der 3-Position keine günstige Konformation der 2-MeO-Gruppe zulässt. Für eine optimale Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor liegen die MeO-Gruppen von psychedelischen 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen (**8**) in einer Ebene mit dem Benzenring, und zwar wie in Abb. 2, A gezeigt, was durch konformationell eingeschränkte Analoga bestätigt wurde (siehe Kapitel 7.3.3.1 und 8.5.27.2).

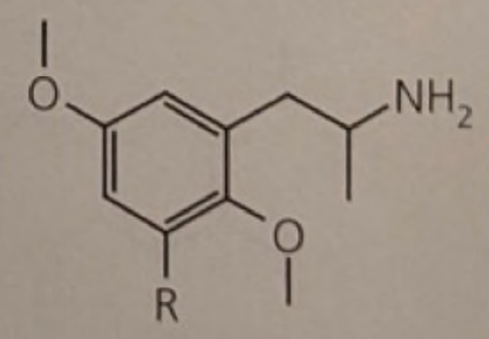
Wird nun der 4-Substituent in die 3-Position verschoben, so ist eine Repulsion (Abstoßung) der beiden Substituenten in der 2- und 3-Position zu erwarten, und der 2-MeO-Substituent wird zumindest etwas aus der Ebene gedreht, was möglicherweise eine schlechtere Interaktion mit dem Rezeptor zulässt (Abb. 2, B).

Dieser Repulsions-Hypothese widerspricht jedoch folgender Zusammenhang: Das Einführen eines *zusätzlichen* Substituenten in die 3-Position von 2,4,5-trisubstituierten psychedelischen Phenylalkylaminen erhöht die Wirkdauer teils massiv (Abb. 2, C. siehe auch Kapitel 9.1). Dazu kommt, dass im Gegensatz zu anderen 2C / 3C-Paaren hier die tetrasubstituierten Phenethylamine (2C-Derivate) in etwa die gleiche Dosierung und teils sogar längere Wirkdauer im Menschen aufweisen wie ihre Phenylisopropylamin-Analoga (3C-Derivate). Die Substanzen werden lipophiler, und möglicherweise schwächt der zusätzliche Substituent den Metabolismus ab (siehe Kapitel 9.1).

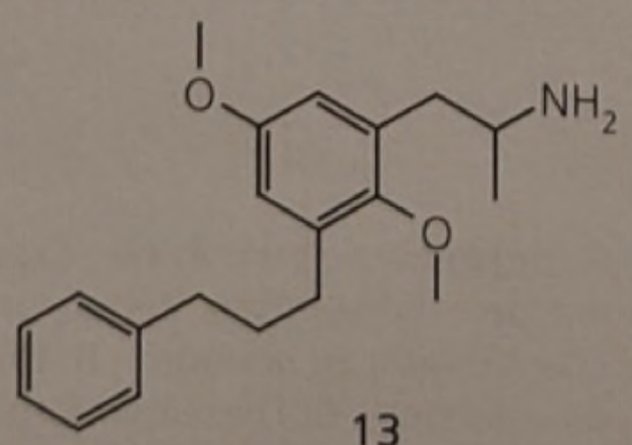
Die Gründe für die Unwirksamkeit der 2,3,5-trisubstituierten Phenylalkylamine (**12**) könnten vielmehr darin liegen, dass der in die 3-Position verschobene 4-Substituent nicht mehr mit der hydrophoben Tasche des 5-HT_{2A}-Rezeptors interagieren kann. Bei entsprechend großem, lipophilem Substituenten (z.B. 3-Phenylpropyl; Substanz **13**) würde diese Interaktion vermutlich wieder zugelassen. Jedoch darf angenommen werden, dass die Funktionalität in Richtung Antagonist umschlägt und dass die beiden MeO-Gruppen dann für das Binden an den Rezeptor wiederum nicht mehr notwendig sind (Substanz **14**; siehe auch Substanz **52** im Kapitel 7.2.1, oder Substanz **60** im Kapitel 7.3.4).



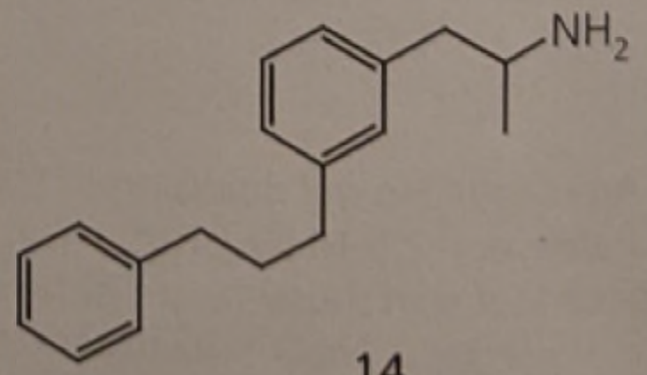
8



12



13



14

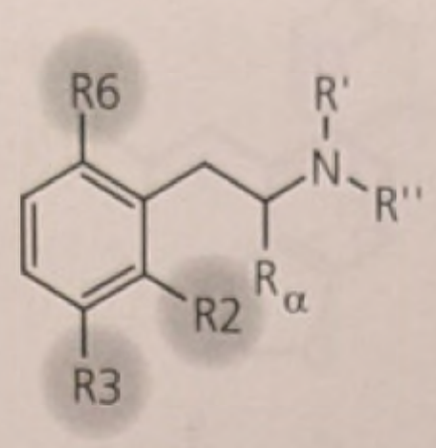
Zusammenfassung

In der Literatur sind nur sehr wenige Substanzen beschrieben, die am Aromaten an den Positionen 2,3,5-substituiert sind. Die komplizierte Chemie und die Tatsache, dass sich für die getesteten Verbindungen keine außerordentlichen pharmakologischen Eigenschaften abgezeichnet hatten, sind die Gründe für die wenigen Vertreter. Zum 5-HT_2-Rezeptor zeigen sie, wenn überhaupt, nur sehr wenig Aktivität.

Literatur

[1] A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 445.
[2] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[3] R. A. Glennon, R. Young, A. E. Hauck. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 723.
[4] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[5] A. T. Shulgin. Psychotomimetic Drugs: Structure-Activity Relationships. In *Handbook of Psychopharmacology*, Plenum Press: New York, 1978; Vol. 11, p Chapter 6.
[6] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Ala. J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[7] R. A. Glennon, R. Young, J. A. Rosecrans. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *16*, 553.
[8] R. A. Glennon, J. A. Rosecrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.
[9] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson, 3rd. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 294.
[10] K. Rasmussen, R. A. Glennon, G. K. Aghajanian. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *132*, 79.
[11] M. R. Seggel, G. D. Qureshi, R. A. Glennon. *Life Sci.* **1987**, *41*, 1077.

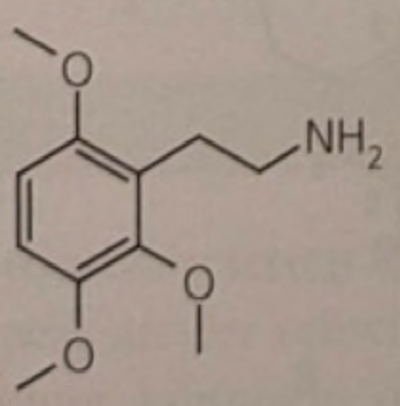
8.3. 2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,3,6-trisubstituierten Phenylalkylamine sind noch spärlicher untersucht worden als die 2,3,5-trisubstitutierten (Kapitel 8.2). Auch hier liegt eine erschwerte Chemie für die Zugänglichkeit derartiger Verbindungen vor. Andererseits wurden die Bemühungen zur Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wohl deshalb gebremst, weil die bis anhin vorhandenen biologischen Resultate wenig Hoffnung auf aktive Verbindungen zulassen.

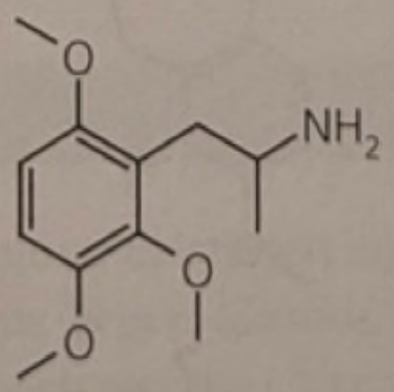
Das 2,3,6-Trimethoxyphenethylamin (2,3,6-TMPEA; **1**) wurde von *Clark* et al. auf die Interaktion mit der Aminoxidase aus Kaninchenleber geprüft [1], es erwies sich dieser gegenüber als resistent (siehe Tabelle 1 in Kapitel 8.6). Fünf Jahre später synthetisierten *Matsuhiro* und *Furst* [2] Verbindung **1**, welche jedoch andere physikalische Eigenschaften aufwies als von *Clark* et al. beschrieben. Die Struktur wurde mittels ^{1}H-NMR bewiesen, und somit können die Resultate von *Clark* et al. angezweifelt werden. Schließlich prüften *Matsuhiro* und *Furst* **1** auf die Interaktion mit Monoaminoxidase (MAO) aus Mäusehirn [2]. Es vermochte die Produktion von Indolessigsäure aus Tryptamin zu hemmen (43% bei einer Konzentration von 2.5mM). Die Autoren statuieren für **1** entweder eine Inhibition der MAO, oder dass sie ein kompetitives Substrat mit guten Bindungseigenschaften ist. Über die Wirkung von **1** im Menschen ist bis dato nichts bekannt.

Das 3C-Analogon TMA-5 (**2**) wurde ebenfalls nur spärlich untersucht [3-5]. Es war für klinische Untersuchungen nur in sehr kleinen Mengen verfügbar, und daher war es schwierig, eine aktive Dosierung zu finden. Bei 20mg p.o. offenbarten sich initiale Zeichen einer Wirkung. Bei 30mg wurden die Effekte mit der Intensität von 75µg LSD verglichen, jedoch sind die spärlichen Aussagen nicht abschließend zu bewerten.



1

2,3,6-TMPEA

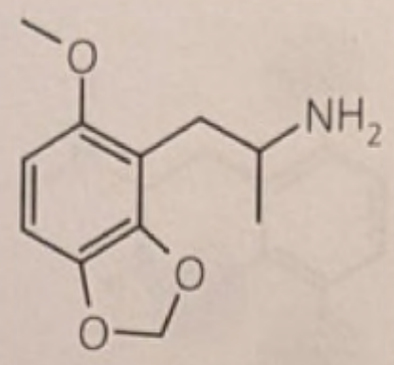


2

TMA-5

Das dem TMA-5- analoge MMDA-5 (**3**) wurde ebenfalls nur spärlich untersucht. Bei 30mg p.o. scheint die Substanz im Menschen mäßig aktiv gewesen zu sein [5]. Über die

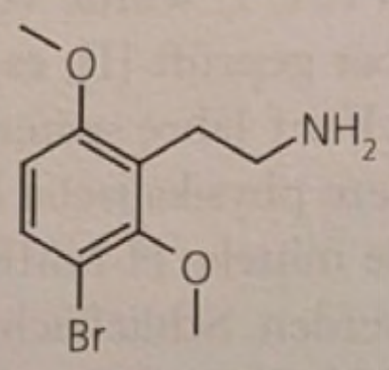
Natur der Wirkung gibt es keine näheren Angaben, außer dass das Erlebnis nicht sonderlich angenehm war.



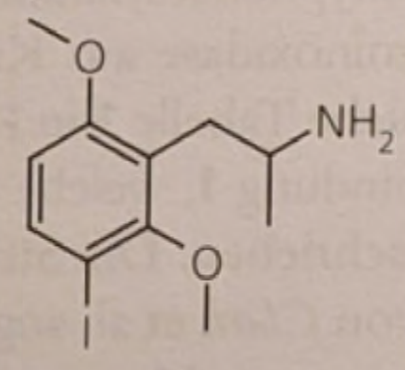
3

MMDA-5

Die beiden Derivate **4** [6] und **5** [7] wurden synthetisch hergestellt. Substanz **4** wurde zusammen mit anderen Bromodimethoxyphenethylaminen mittels Massenspektroskopie differenziert.

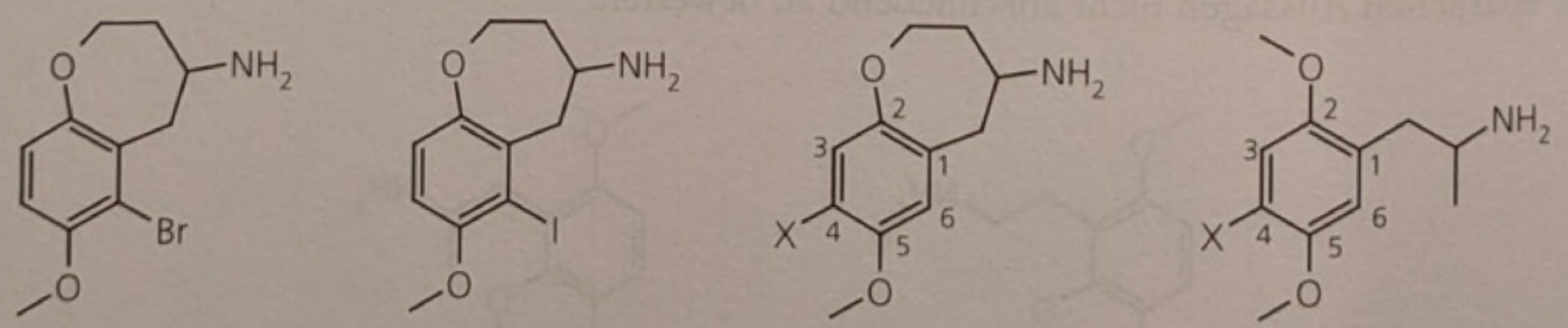


4



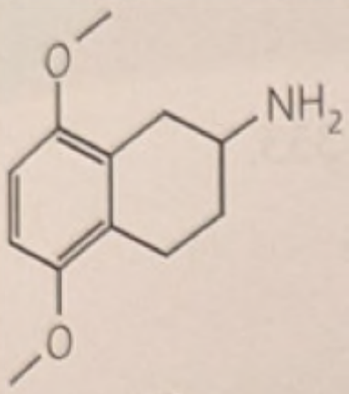
5

Die beiden Benzoxepine **6** und **7** fielen als Synthesenebenprodukte bei der Herstellung von Verbindungen des Typs **8** an. Substanzen des Typs **8** wurden als rigide Analoga zu den potenten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden, den 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen (**9**), untersucht (siehe Kapitel 8.5.27.2). Substanz **6** zeigte eine Affinität von K_i= 1100nM (r5-HT_{2A}; [^{3}H]Ketanserin markiert). DOB (**9**, X=Br) wies ein K_i= 22nM auf.

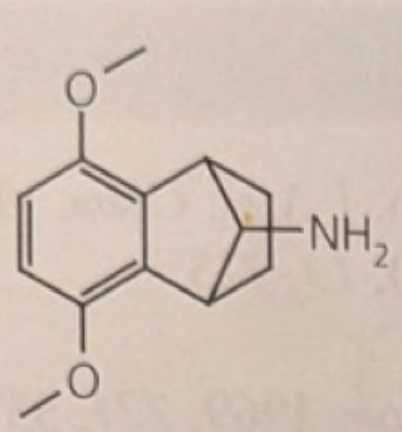


6 7 8 9

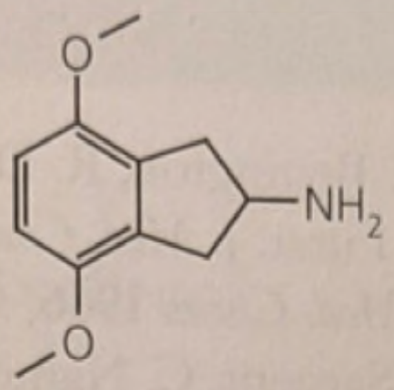
Die folgenden Verbindungen **10**-**23** können einerseits als 2,3,6-trisubstituierte Phenylalkylamine, andererseits aber auch als rigide Analoga von 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen betrachtet werden. Sie wurden im Kapitel 7.3.3 besprochen, da sie zum Eruieren eines Bindungsmodells für 2,5-dimethoxysubstituierte 5-HT_{2A}-Liganden dienten.



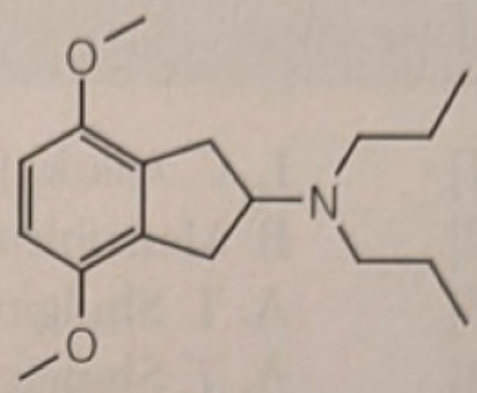
10



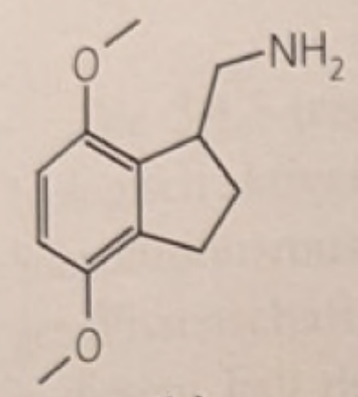
11



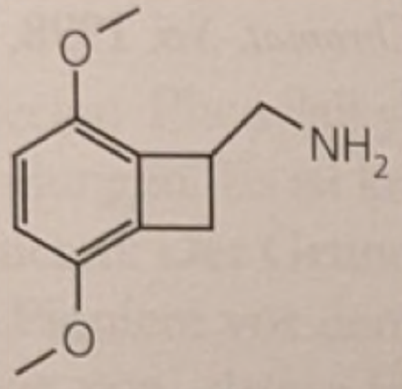
12



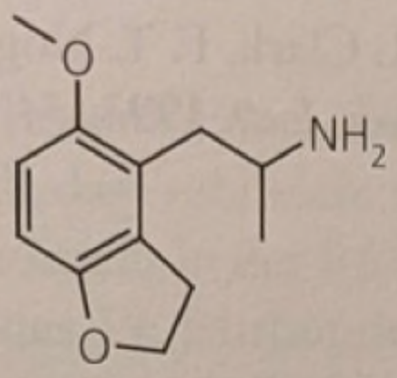
13



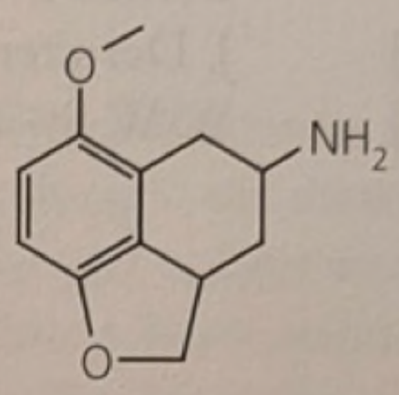
14



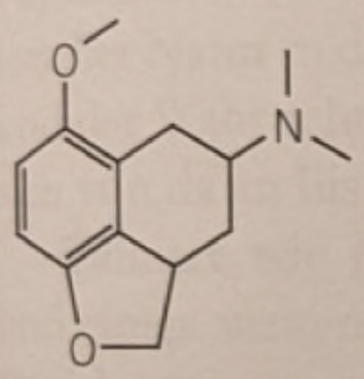
15



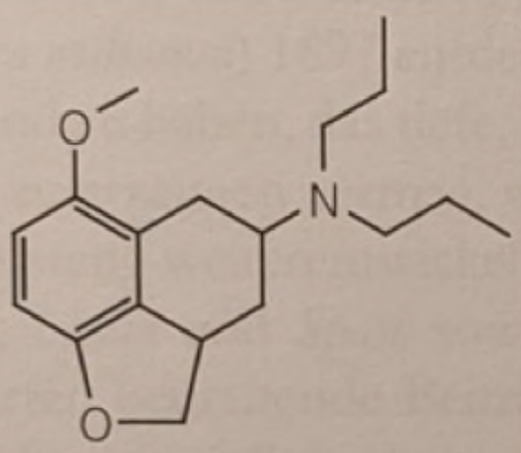
16



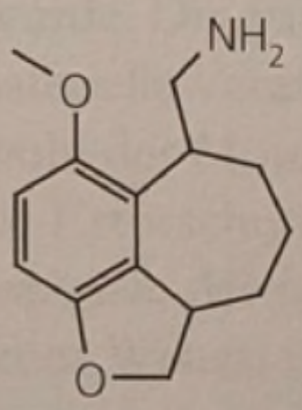
17



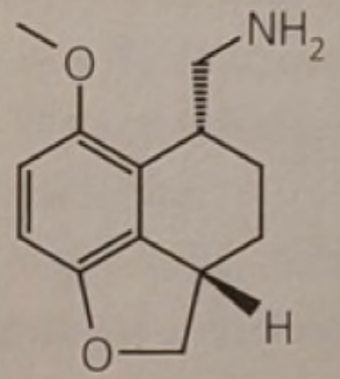
18



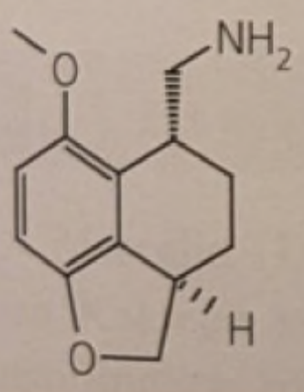
19



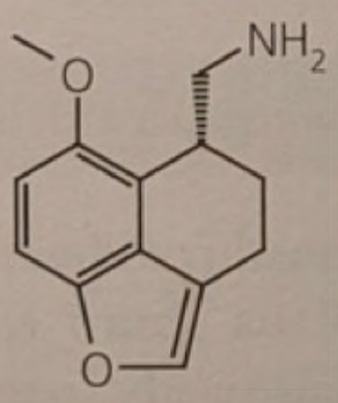
20



21



22



23

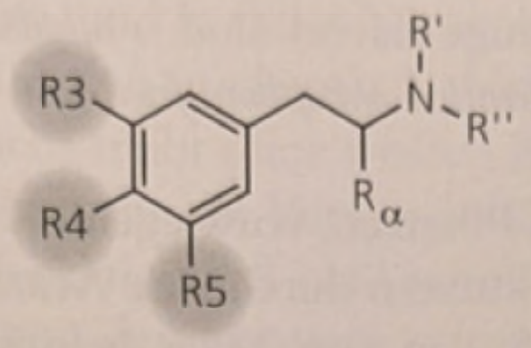
Zusammenfassung

Wie bei den 2,3,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen existieren auch in der 2,3,6-Klasse nur wenige Vertreter, was an der schwierigen Chemie liegen könnte. Wenn man die ersten *In-vivo*-Versuche betrachtet, könnte es sich lohnen, noch ein paar Vertreter zu synthetisieren und auf ihre Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren hin zu untersuchen. Aus Analogieüberlegungen kann jedoch vermutet werden, dass sich Verbindungen mit einer 2,6-Dimethoxysubstitution und einem kleinen, lipophilen 3-Substituenten als nur wenig affin erweisen und im Menschen kaum psychedelische Wirkungen entfalten (ausführliche Begründung siehe „Interstrukturelle Gemeinsamkeiten“ im Kapitel 8). Ein grosser lipophiler 3-Rest könnte zwar zu höher affinen Liganden führen, jedoch wären diese mit großer Wahrscheinlichkeit Antagonisten (siehe Diskussion im Kapitel 8).

Literatur

[1] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[2] B. Matsuhiro, A. Furst. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 973.
[3] A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 445.
[4] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Nature* **1969**, *221*, 537.
[5] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story.* Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[6] J. Deruiter, C. R. Clark, F. T. Noggle. *J. Chromat. Sci.* **1998**, *36*, 23.
[7] W. W. Sy. *Tetrahedr. Lett.* **1993**, *34*, 6223.

8.4. 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

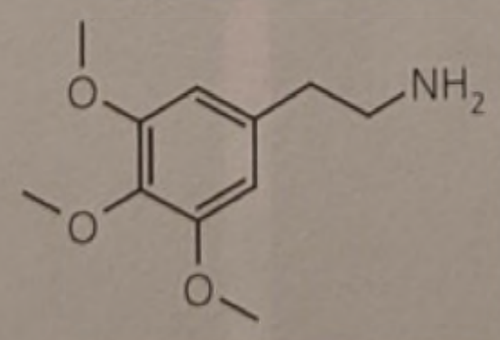


Die 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine bergen einen wahren einen Reichtum an biologisch aktiven Verbindungen. Es ist kein Zufall, dass sehr viele Verbindungen mit diesem Substitutionsmuster existieren: Der Grund liegt vielmehr in der frühen Neugier einiger weniger Wissenschaftler und Pioniere vor dem Ende des 19. Jahrhunderts. Ihrem Wissensdurst, in diesem Fall demjenigen von *Arthur Heffter*, ist es zu verdanken, dass das Mescalin, das aktive Prinzip des mysteriösen, unbekannten, ja sogar als teuflisch betitelten kleinwüchsigen Peyotekaktus (*Lophophora williamsii*) 1897 entdeckt wurde. Die Faszination, ein Werkzeug materieller Natur in der Hand zu haben, das tiefe, immaterielle Veränderungen des Bewusstseins und der Wahrnehmung zu erzeugen vermag, war wohl der Motor für eine Wissenschaft, die sich von da an bis heute stetig weiterentwickelte: die Erforschung der Psychedelika.

Pioniere wie *Heffter*, *Lewin* und *Späth* sowie *Benington*, *Morin*, *Clark*, *Shulgin* und *Nichols* und einige weitere lieferten bedeutende Beiträge zum Wissen über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von mescalinartigen Substanzen.

8.4.1. Mescalin: Die Mutter der psychedelischen Phenethylamine

Mescalin (**1**) – 3,4,5-Trimethoxyphenethylamin – ist ein Naturstoff, der in verschiedenen Kakteen vorkommt. Es wurde aus dem prominentesten Vertreter – dem botanisch ursprünglich mit zwei Namen, *Anhalonium lewinii* und *Lophophora williamsii*, beschriebenen Peyotekaktus – vor über hundert Jahren zum ersten Mal isoliert [1]. Der heute für den Kaktus gebräuchliche Name Peyote stammt vom aztekischen „peyotl", und scheint eine nicht zweifelsfrei geklärte etymologische Herkunft zu haben [2]. Mescalin ist in diesem Kaktus, der im Südwesten der USA und im Norden Mexikos wild wächst, eines der Hauptalkaloide. Weiter wurden, nebst einer Reihe anderer Alkaloide, auch *N*-Methyl- und *N*-Acetylmescalin isoliert; diesen werden jedoch keine psychoaktiven Effekte zugeschrieben [1].



1

Mescalin

Lophophora kommt aus dem Griechischen und bedeutet Büschelträger. Das beschreibt das Aussehen des 2–5cm großen kugeligen und dornenlosen Kaktusses *Lophophora williamsii* recht passend [1, 3] (Abb. 1, l). Aufgrund der Variabilität von *Lophophora williamsii* existiert eine Vielzahl von Synonymen, einige davon sind: *Anhalonium lewinii*, *Anhalonium williamsii*, *Ariocarpus williamsii*, *Echinocactus lewinii*, *Lophophora fricii* und *Lophophora echinata* [3].

Die Liste der mescalinhaltigen Pflanzen, vorwiegend Kakteen in Nord- und Südamerika, ist bisweilen lang, und wurde vor kurzem durch eine Acazienart (*Acacia berlandieri*) erweitert [4]. In diesem Gewächs, das im Süden von Texas heimisch ist, haben Forscher Mescalin nachgewiesen. Die Ergebnisse der an der *Texas A&M University* arbeitenden Forscher [4], die in dieser Pflanze auch Amphetamin und Methamphetamin gefunden haben wollen, sind bis heute weder verifiziert noch reproduziert worden und werden in Fachkreisen als zweifelhaft eingeschätzt [5] (siehe auch Kapitel 2.5).

Es gibt weitere Kakteen, die Mescalin enthalten. Die Angaben über die jeweiligen Spezies, sowie im Speziellen über deren Inhaltsstoffe, sind nicht selten widersprüchlich. Es sprengt den Rahmen dieses Buches, sie alle behandeln und beschreiben zu wollen, aufgrund dieser Tatsachen seien hier nur kurz ein paar weitere mescalinhaltige Vertreter der Gattung *Echinopsis* (früher *Trichocereus*) genannt [3]: *E. pachanoi*, *E. peruvianus*, *E. bridgesii* und *E. macrogonus*. Diese südamerikanischen Säulenkakteen werden manchmal auch *San Pedro*

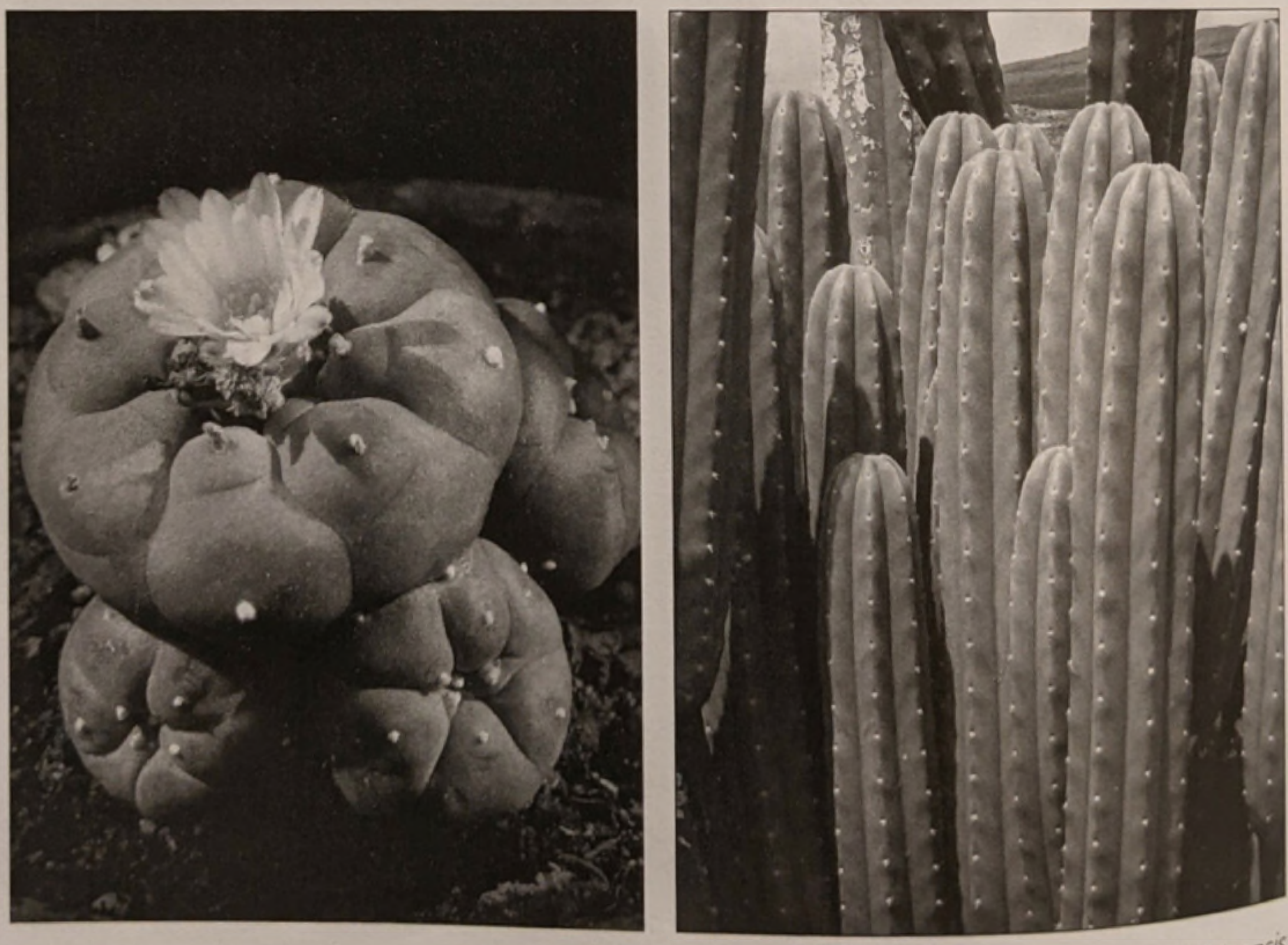


Abb. 1. l.: Kultivierter Peyotekaktus (*Lophophora williamsii*). r.: Kultivierter San-Pedro-Kaktus (*Echinopsis pachanoi* [6]).

(eigentlich nur *E. pachanoi*) oder *Peruvian Torch* (eigentlich nur *E. peruvianus*) genannt und sind einander relativ ähnlich. Ihr Mescalingehalt variiert sehr stark je nach Herkunft und Sorte von 0.5% bis 6%, bezogen auf die Trockensubstanz (0.05–0.6% der frischen Pflanze). Sie haben mehrere (4–12) Längsrippen, und in freier Natur werden manche Exemplare bis zu 6 Meter hoch; sie gedeihen sowohl in den trockenen Gebieten als auch in feuchten Zonen [3] (siehe auch Abb. 1, r). Das Gewächs treibt seine weißen Blüten in der Nacht aus, und selten entstehen große rote Früchte. Seine rituelle Verwendung als sakrale Droge und Heilmittel ist durch archäologische Funde bestätigt und fand schon vor mindestens 2000 Jahren statt [3]. Wie der San-Pedro-Kaktus, von den Spaniern nur dürftig beschrieben, seinen Namen (Sankt Peter, heiliger Petrus) erhielt bleibt unklar. *Rätsch* schreibt: „*Vermutlich stand der Kaktus mit Regenkulten und heidnischen Regengöttern in Zusammenhang. Da San Pedro der Heilige des Regens ist, lag es nahe, den Kaktus so zu nennen (und ihn so vielleicht vor der pharmakratischen Inquisition zu retten).*“ [3]. Eine andere naheliegende Theorie wäre die: Der heilige Petrus wird meistens mit seiner Insignie, einem Schlüssel, dargestellt (Abb. 2). Der Schlüssel zum Himmel macht den heiligen Petrus quasi zum Himmelspförtner. Da liegt die Analogie zum „heiligen“ und bewusstseinserweiternden Kaktus doch nahe.

Abb. 2. Fenstergemälde der Stadtkirche St. Johannes in Neustadt an der Aisch, Deutschland [7]. Der heilige Petrus mit dem Schlüssel zum Himmel - war dieses Attribut inspirierend für die Namensgebung beim San-Pedro-Kaktus?

8.4.1.1. Chemie des Mescalins

3,4,5-Trimethoxyphenethylamin oder 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethanamin ist in reinem Zustand als Base ein Feststoff, der bei 35-36°C schmilzt und bei 180°C/12mbar siedet [1]. Die freie Base (pK_A= 9.56) bildet mit dem Kohlendioxid aus der Luft ein kristallines

Carbonat. Das Molekül kann als ziemlich hydrophil betrachtet werden. Es ist mit einem log *P* (Lipophilie) = 1.18 [8] praktisch unlöslich in Petrolether und Ether. Das Sulfatdihydratsalz schmilzt bei 183-186°C, das Hydrochlorid bei 181°C.

8.4.1.2. Mescalin im Mensch und Tier

Schon in den 1930er Jahren versuchte man in Erfahrung zu bringen, was mit dem eingenommenen Mescalin im Körper passiert [1]. Man stellte fest, dass es im Verdauungstrakt rasch resorbiert wird, und ermittelte im Hund die höchste Konzentration in der Leber und den Nieren. In früheren Versuchen, im Menschen und anderen Spezies, wurde die im Urin ausgeschiedene Mescalinmenge sowie die der Metaboliten analysiert (ausführlich dargelegt in [1]).

Bei der Suche nach Daten zur Ausscheidung von Mescalin und dessen Metaboliten stösst man nur auf relativ alte Daten, die bis in die 1930er Jahre zurückgehen. Unterschiedliche analytische Methoden, verschiedene Verabreichungsformen (oral *vs.* intravenös *vs.* intraperitoneal *vs.* intramuskulär) sowie unterschiedliche Spezies (Mensch, Hund, Katze, Kaninchen, Ratte, Maus etc.) erschwerten teilweise die Reproduktion gefundener Resultate (zusammengefasst in [9]). Selbst aus Humanversuchen gewonnene Werte divergieren.

Charalampous et al. berichteten 1964 über eine Ausscheidung von 82% einer oralen Dosis (350mg) Mescalin-Hydrochlorid innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einnahme (Durchschnitt ermittelt aus 5 erwachsenen Personen) [9]. Nach 48 Stunden betrug die Ausscheidung 92% (zusammengefasst in [1]). Die Quantifizierung erfolgte mittels beigesetztem radioaktiv markiertem ^{14}C-Mescalin. Die folgenden Substanzen wurden im Urin detektiert (Abb. 3): Mescalin (**1**) 55-60%, 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure (TMPA; **2**) 27-30%, *N*-Acetyl-β-(3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenyl)ethylamin (**3**) 5%, *N*-Acetylmescalin (**4**) < 0.1%. Diese vier Substanzen wurden alle im cerebrospinalen Fluid gefunden. Eine Person, die *N*-Acetylmescalin (**4**) einnahm, schied 68% des konjugierten *N*-Acetyl-β-(3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenyl)-ethylamins (**3**) und nur Spuren des *N*-Acetylmescalins (**4**) aus, was ein Hinweis ist, dass die *N*-Acetylierung die *O*-Demethylierung fördert. *Friedhoff* und *Hollister* konnten lediglich 41% des verabreichten Mescalins im humanen Urin wiederfinden; 23% als Mescalin und 18% als TMPA (**2**) [10].

Bereits 1938 stellte *Bernheim* fest, dass Kaninchen ein besonderes Enzymsystem aufweisen, das Mescalin rasch und effizient zu deaminieren vermag [11]. Dies steht im Gegensatz zu vielen anderen Spezies; auch der Mensch vermag nur in bedingtem Ausmaß Mescalin zu deaminieren (*via* Aminoxidase) [12]. *Clark*, *Benington* und *Morin* statuieren 1964, dass Mescalin offenbar durch diverse Abbauprozesse verstoffwechselt wird (*O*-Demethylierung, oxidative Deaminierung sowie Konjugation mit entweder Glutamin- oder Glucuronsäure) [12].

Die Tatsache, dass grob $^2/_3$ an unverstoffwechseltem Mescalin ausgeschieden wird ([1], Abb. 3), und etwa $^1/_3$ als 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure (**2**), zeigt, dass etwa $^1/_3$ durch die Aminoxidasen deaktiviert wird. Das würde bedeuten, dass durch das Umgehen dieses Metabolismus etwa eine Dosisreduktion um $^1/_3$ erreicht werden könnte. Gängige Methoden, diesen *First-Pass*-Metabolismus zu umgehen, sind eine parenterale Applikation (z.B. nasal, rektal oder injiziert), die zusätzliche Gabe eines Aminoxidasehemmers oder auch das metabolische Blocken der Substanz selbst, indem die α-Position neben dem Stickstoff

entweder durch eine α-Methylgruppe (vgl. TMA, **7**) oder Deuteriumatome (vgl. α-D, **8**) geschützt wird. Es liegen bis anhin sehr wenige Berichte über andere Applikationsarten von Mescalin vor, so dass man diesbezüglich keinen *In-vivo*-Vergleich hat. Im Falle der gegenüber Aminoxidasen stabileren Verbindungen TMA (**7**) und α-D (**8**) findet man bezüglich der Potenz wie erwartet etwa eine Dosisreduktion um $^1/_3$ (*vide infra*).

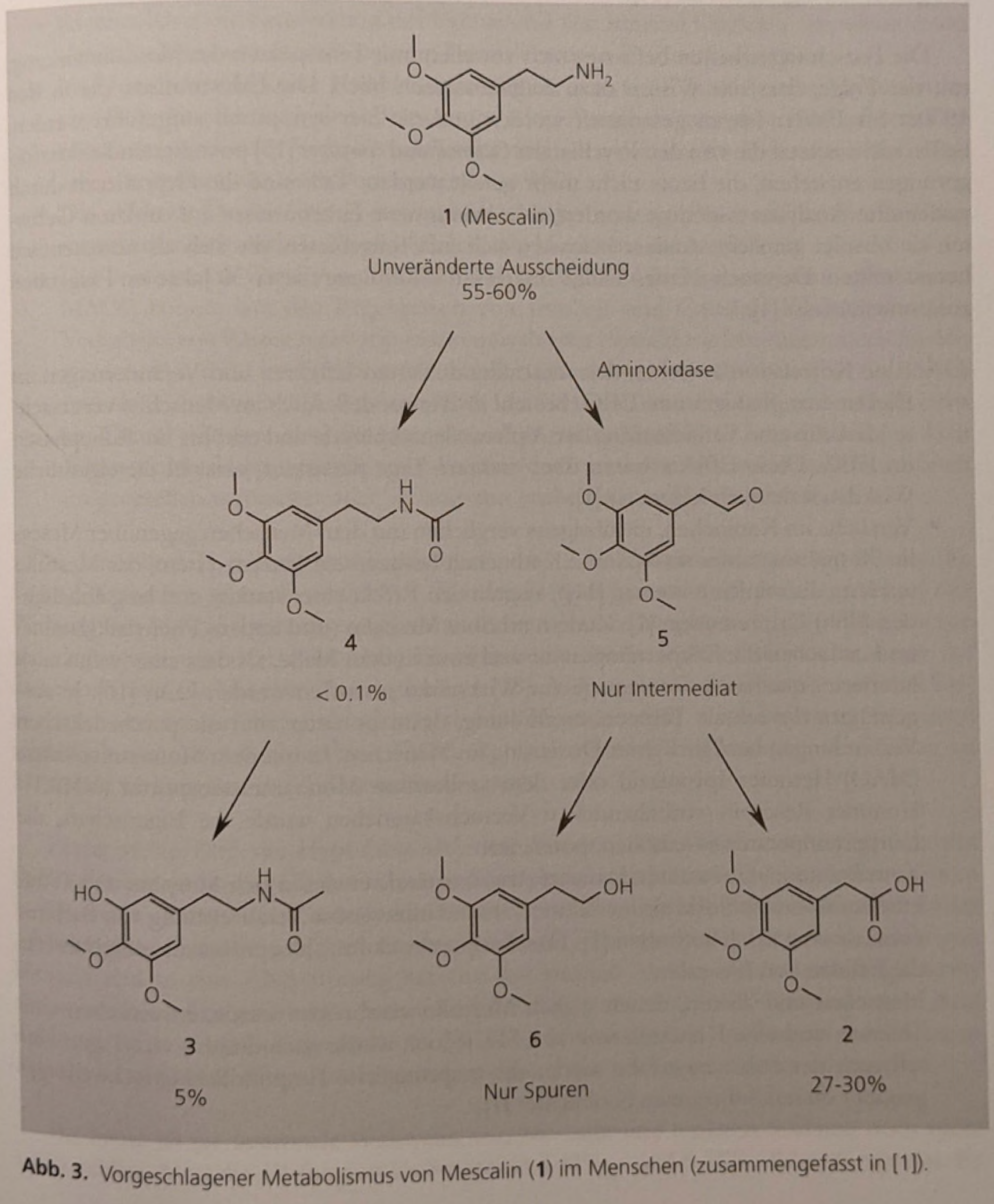


Abb. 3. Vorgeschlagener Metabolismus von Mescalin (**1**) im Menschen (zusammengefasst in [1]).

Clark *et al.* fanden 1965 heraus, dass Mescalin ausschließlich über eine semicarbazid-sensitive Aminoxidase metabolisiert wird [13]. Das bedeutet, dass Mescalin nicht über die Monoaminoxidase MAO A oder B, sondern über eine andere Aminoxidase verstoffwechselt wird, die sogenannte semicarbazidsensitive Aminoxidase (SSAO), die manchmal auch nach ihrem Gen AOC3 benannt wird. So kann man annehmen, dass ein reiner MAO-Hemmstoff keinen Einfluss auf den Metabolismus von Mescalin haben sollte.

Für die Toxizität des Mescalins findet man unterschiedliche Werte, die beide auf relativ geringe Toxizität hindeuten. LD_{50} (Ratte) 330-410mg/kg i.p.; 157mg/kg i.v. [1] andere Quellen geben 100mg/kg s.c. an [14].

Die Forschungsarbeiten befassten sich vor allem mit Teilaspekten der Mescalinwirkung, mit der Folge, dass das Wissen dazu fragmentarisch blieb. Die Erkenntnisse, die in den 1930er bis 1960er Jahren gesammelt wurden und die hier synoptisch aufgeführt werden, ließen nicht zuletzt die von den Psychiatern *Osmond* und *Smythies* [15] postulierten Schlussfolgerungen entstehen, die heute nicht mehr geteilt werden. Teils sind die Hypothesen durch verfeinerte Analysen widerlegt worden, teils haben neue Erkenntnisse auf anderen Gebieten sie obsolet gemacht. Andere befassten sich mit Teilgebieten, die sich als unwesentlich herausstellten. Dennoch werden einige interessante Resultate dieser 30 Jahre im Folgenden zusammengefasst [1]:

- Eine Korrelation zwischen den mescalininduzierten Effekten und Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) besteht im Tiermodell. Auch im Menschen verursachte Mescalin eine Verkleinerung der Alphawellenamplitude und erhöhte die Ruhephasen im EEG. Diese Effekte waren über mehrere Tage persistent, obwohl die eigentliche Wirkdauer deutlich kürzer ist [1].
- Versuche im Kaninchen, die übrigens verglichen mit dem Menschen gegenüber Mescalin 70-mal toleranter sind (Anm.: Kaninchen besitzen ein Enzymsystem, das Mescalin rasch zu deaminieren vermag [11]), zeigten den Effekt einer starken und lang anhaltenden (48h) Urinretention [1]. Zudem erhöhte Mescalin (und andere Phenylalkylamine) im Kaninchen die Körpertemperatur und zwar in dem Maße, als dass eine (wenn auch limitierte) qualitative Voraussage zur Wirkstärke getroffen werden kann [16]. Je ausgeprägter die rektale Temperaturerhöhung, desto potenter sind die psychedelischen Verbindungen bezüglich ihrer Dosierung im Menschen. In mit dem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer Iproniazid oder dem vesikulären Monoamintransporter (VMAT)-Hemmer Reserpin vorbehandelten Versuchskaninchen wurde die Eigenschaft, die Körpertemperatur zu erhöhen, potenziert.
- Zum Behandeln mescalininduzierter Angstzustände erwiesen sich Morphin und Tetraethylammoniumchlorid als ineffektiv, während intravenöse Verabreichung von Barbituraten sie aber rasch aufhoben [1]. Das Antipsychotikum Chlorpromazin antagonisierte die Effekte von Mescalin.
- Menschen und Tieren, denen täglich Mescalin verabreicht wurde, entwickelten eine Toleranz und eine Kreuztoleranz zu LSD, jedoch wurde nach drei bis vier Tagen Unterbruch der Substanzzufuhr wieder die ursprüngliche Empfindlichkeitsschwelle gegenüber diesen Substanzen beobachtet [1].

Es wurde in Frage gestellt, ob Mescalin *per se* wirkt oder ob es durch einen Abbau (aktiver Metabolit) seine Wirkung entfaltet [1]. *Patel*, der Verfasser des umfangreichen Review-Artikels aus dem Jahre 1968, gibt folgende Gründe an, welche die Hypothese eines aktiven Metaboliten stützten[1]:

- Mescalin hemmt die Oxidation von Glucose, Lactat oder Pyruvat nur, wenn es zuvor zwei bis drei Stunden mit Hirnhomogenat inkubiert wurde.
- Ein Versuch in der Maus zeigte, dass Mescalin rasch in Leberproteine eingebaut wurde und dass während des Zeitraums der aktiven ZNS-Phase im Gehirn praktisch kein Mescalin gefunden wurde.
- Es stimulierte die Kontraktion des Uterus und von inneren Organen nur, wenn es im Versuchsobjekt war. *Ex vivo* wurden keine derartigen Effekte beobachtet.
- Im Mensch wurde keine Korrelation zwischen dem Grad oder Art der Veränderung des Bewusstseins und den Blutwerten oder Ausscheidungsraten beobachtet. Die maximale psychische Verhaltensänderung folgt den maximalen Blutwerten und Ausscheidungsraten mit einer Verzögerung von 1–2h.
- Die effektive Dosis (400mg) ist viel höher als bei anderen Psychedelika; die Wirkung manifestiert sich nach 1–2h und erreicht ein Maximum erst nach 5–6h.
- Die kombinierte Gabe von Mescalin und Iproniazid (ein Monoaminoxidasehemmer, MAOI) konnte laut den Ergebnissen von *Friedhoff* und *Goldstein* [17] bezüglich des Verhaltens von Ratten nicht von einer equivalenten Einzeldosis Mescalin unterschieden werden. Das steht im Einklang mit *Clark*s Entdeckung, dass Mescalin über die SSAO, und nicht über die MAO abgebaut wird. Die Tatsache, dass TMA (**7**) und α-D (**8**) etwa ein Drittel potenter sind als Mescalin selbst (siehe Kapitel 8.4.3 und 8.4.6), ist kein Widerspruch, da die „geschützte" α-Position des Amins den Abbau durch Aminoxidasen im generellen verhindert oder verlangsamt (siehe Exkurs Aminoxidasen).

In der frühen Forschung wurde postuliert, dass 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethanol (**6**), 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetaldehyd (**5**) oder *N*-Acetylmescalin (**4**) für die psychoaktive Wirkung von Mescalin verantwortlich sein könnten (zusammengefasst in [18]). Dies konnte widerlegt werden, und in einer Drug-Discrimination-Studie (Ratten) vermochte keine der drei Substanzen für Mescalin zu substituieren [18]. *N*-Acetylmescalin (**4**) erwies sich bei Dosierungen von bis zu 750mg als wirkungslos im Menschen [19]. *Charalampous* et al. zeigten schließlich auch, dass der Metabolit TMPA (**2**) bis zu einer oralen Dosierung von 750mg im Menschen wirkungslos ist [9] (Formeln *vide supra*).

Fischer stellte 1955 die Hypothese auf, dass Mescalin zusammen mit Norephinephrin (NE) oder Serotonin (5-HT) *in vivo* in eine LSD-ahnliche Struktur bildet (zusammengefasst in [1]). Nach *Quastel* und *Weahatley* könnte die mescalininduzierte Fehlfunktion der Leber „abnormale" Metaboliten hervorbringen, welche die Versorgung des Hirns beeinträchtigen könnten und so eine ZNS-Störung hervorrufen würden. Weiter wurden adrenerge Interaktion sowie ein Histaminkatabolismus im Gehirn postuliert, dier eine Verbindung zu dem dubiosen Abbauprodukt Adrenochrom (**9**) haben könnte. Später (im Kapitel 8.4.1.4, unter *Populäre Katalyse*) wird diese damals recht populäre Hypothese noch einmal aufgegriffen.

Bis heute ist die neuronale Wirkweise von Mescalin und anderen Scalinen noch nicht völlig geklärt. Mescalin (**1**) fungiert als Serotonin-5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoragonist. Es

bindet zu diesen Rezeptoren mit einem K_i= 551nM und K_i= 302nM, respektive ([^{125}I]DOI markierte Rezeptoren) [8], was im Vergleich zum potenten Psychedelikum DOB (**10**; 5-HT$_{2A}$ K_i= 0,6nM; 5-HT$_{2C}$ K_i= 1,3nM; siehe auch Kapitel 8.5.10) doch recht gering ist. Jedoch liegen die für Rauschzwecke erforderlichen Dosierungen dieser beiden Substanzen auch weit auseinander (Mescalin 180–360mg *vs.* DOB 1–3mg).

Nicht nur die Affinität zum Rezeptor ist entscheidend, auch die Aktivierung der einzelnen Signalpfade, die den Rezeptoren zugrundeliegen, spielen eine wichtige Rolle (Thema Funktionelle Selektivität und Funktionelle Potenz, siehe Kapitel 8.5.20). Die 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine könnten sich etwas anders verhalten als die 2,4,5-Analoga (siehe Kapitel 8.4.11). Auch werden für die ersteren etwas andere Bindungsmodi vermutet [22]. Es gibt seit kurzem Hinweise darauf, dass psychedelische Phenylalkylamine generell nicht so selektiv für die Serotonin-5-HT$_{2A}$- und 5-HT$_{2C}$-Rezeptoren sind, wie lange angenommen [23]. So könnten weitere bisher unentdeckte Interaktionen von Mescalin mit ganz anderen Rezeptorsystemen von entscheidender Bedeutung sein.

Mescalin vermag im menschlichen Serum die Freisetzung von Prolactin zu erhöhen [14]. Bei 5mg Mescalin-HCl/kg Körpergewicht wurde die Prolaktinkonzentration um mehr als den Faktor 4 überhalb der Basislinie erhöht (n= 2). Das ist relativ ungewöhnlich, da man diesen Effekt vor allem von antipsychotisch wirksamen Dopaminantagonisten kennt. Unter anderem löst Prolactin bei den Säugetieren verstärktes Brutverhalten aus. Weiter triggerte Mescalin – ähnlich wie es auch von γ-Hydroxybutyrat (GHB) bekannt ist – das Wachstumshormon [14]. Ferner wurde gefunden, dass Mescalin nicht, wie die meisten Phenethylamine und Amphetamine über das Cytochrom P450 CYP2D6 metabolisiert wird [20]. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt im Menschen 6 Stunden, wobei psychoaktive Effekte bis 12 Stunden anhalten können [21].

8.4.1.3. Die subjektiven Effekte im Menschen

Die orale Dosierung von Mescalin-Hydrochlorid beträgt ungefähr 180–360mg, je nach persönlicher Suszeptibilität [1, 19, 24]. Nach einer Latenzzeit, die je nach Applikationsart verschieden sein kann, verspürt das Individuum meistens eine Reihe negativer Symptome, was durch sogenanntes Splitten der Dosis gelegentlich unterdrückt werden kann (Dosis aufgeteilt in 3 Dosen alle 30 Minuten). Bei einer intravenösen Gabe von 500mg Mescalin-Sulfat traten schon nach 10 Minuten Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen, verändertes Temperaturempfinden und allgemeines Unwohlsein auf, sowie erweiterte Pupillen (Mydriasis). Wie beim Kaninchen wurde auch beim Menschen eine Erhöhung der Körpertemperatur und des systolischen Blutdrucks gemessen.

Es folgen die psychischen Veränderungen, die wissenschaftlich wie folgt skizziert werden können, sich aber je nach Subjekt individuell ausformen: Veränderung der Wahrnehmung (meistens euphorisch), Veränderung der sensorischen Wahrnehmung, vor allem visuell elementare Veränderungen (als *Visuals* bezeichnet, siehe auch Kapitel 8.5.18) und verändertes Körpergefühl, Angst und Schwierigkeiten im Denken. Normale Gegenstände können sich in Objekte von unbeschreiblicher Schönheit verwandeln, und Geräusche sowie Musik werden oft als eine Farbsymphonie empfunden. Besonders bei geschlossenen Augen können akustische Reize eine gewaltige Farben- und Mustervielfalt mit sich bringen (als *Imagery* betitelt).

Auch von taktilen, auditorischen sowie gustatorischen Veränderungen resp. Täuschungen wurde gelegentlich berichtet. Die Wirkungen dauern etwa 10–12 Stunden an.

Obwohl Mescalin vielerorts als Halluzinogen bezeichnet wird, darf dieser Begriff strenggenommen nicht dafür verwendet werden, die Wirkung von Mescalin zu beschreiben: Eine halluzinogene Wirkung liegt dann vor, wenn das Subjekt nicht mehr in der Lage ist, zwischen Einbildung oder künstlich veränderter Wahrnehmung und der Realität zu unterscheiden. Zutreffender ist, Mescalin als Psychedelikum zu bezeichnen (siehe dazu Kapitel 8.5.18).

8.4.1.4. Der Zauberkaktus aus der Neuen Welt wird ein psychedelischer Katalysator für die Menschheit

Wie die Indianer in Mittelamerika auf die Idee kamen, die ernährungstechnisch wertlosen Kakteen zu essen, bleibt unbeantwortet. Es könnte ganz einfach verzweifelte Suche nach Nahrung gewesen sein, und beim Verzehr jener Kakteen kam dann diese Überraschung ans Licht, die als etwas Göttliches, aus einer anderen Dimension stammend gedeutet wurde. Allerdings wird der Geschmack (wohl auch wegen des hohen Alkaloidgehaltes) als äußerst unangenehm und bitter beschrieben. Obwohl ganze Bücher zum frühen Gebrauch verfasst wurden, liegen die Anfänge der Peyote-Kultur im Dunkeln, jedoch haben deren Artefakte überlebt. Erst vor kurzem analysierten *El-Seedi* et al. Stücke eines Kaktus, die im Rio Grande (Texas, USA) in einer Höhle als Grabzugabe gefunden wurden [25]. Sie wiesen Mescalin nach und ermittelten das Alter mittels ^{14}C-Radiocarbonmethode auf 3700 vor Christus [25]. Diese Resultate bestätigen mehrere frühere archäologische Funde aus dem heutigen Mexiko und Texas, wo *mescal buttons*, je nach Ort, als 6000-jährig bestimmt wurden [3]. In prähistorischer Zeit wurden diese in Mexiko bereits als Entheogen rituell eingesetzt [3]. Die buchstäblich phantastischen, tiefgreifenden Wirkungen von Mescalin auf die menschliche Psyche machen es nachvollziehbar, dass diese Kakteen seit Urzeiten als Zauberdrogen Verwendung fanden. Jahrtausende vergingen, in denen die amerikanischen Indianer, im heutigen Mexiko und im Süden der USA den Kaktus in religiösen Zeremonien verwendeten und heilend einsetzten.

Erste Begegnung mit den Europäern

Als im Zuge der Eroberung der Neuen Welt im 16. Jahrhundert die Spanier, angeführt von *Cortes*, einen unzimperlichen Raubzug durch Mittelamerika unternahmen, wurden sie hauptsächlich durch das Gold der Azteken geblendet. Die Kultur der indigenen Bevölkerung wurde verdrängt und ihre sakralen Pflanzen wurden als Teufelswerk gebrandmarkt. Ein Franziskaner-Mönch namens *Bernadino de Sahagun* war der erste, der 1560 den Gebrauch von „peiotl“ bei den Chichimeca-Indianer erwähnt [1, 2]. Die beiden heute meistgenannten Namen (Peyote, Peyotl) sind Modifikationen dieses alten Wortes [2]. Wie bei den Wirren um die botanischen Namen scheint es mindestens drei verschiedene Theorien zu geben, die seine Etymologie erklären [2]:

- Peyote leitet sich vom aztekischen Wort *pepeyoni* oder *pepeyon* ab, was „erregen" bedeutet. Eine Ableitung dieses Wortes ist *peyona-nic*, „stimulieren" oder „aktivieren".
- Peyote stammt von einem anderen aztekischen Wort *pi-youtli*, was soviel heißt wie „kleine Pflanze mit narkotischer/medizinischer Wirkung".
- Peyote kommt von *peyutl* aus der Sprache der Náhuatl und heißt soviel wie „Seidenkokon" oder „Raupenkokon".

Genaue Übersetzungen bleiben schwierig. Eine Reihe anderer Namen, nebst den gebräuchlichen (Peyote, Peyotl, Pellote, Pejote, Peote, Peyori, Peyot, Pezote und Piot), hat die indigene Bevölkerung in ihrer eigenen Sprache für diese Pflanze benutzt (ausführlich dargelegt in [2]).

Was hätte auch ein Europa, das unter den Folgen der Inquisition litt, mit einer weiteren „Hexerei", einer neuen visionären Pflanze, anfangen sollen? Eine Pflanze, die einen weiteren Sündenfall heraufbeschwören würde, hatte der Mensch doch schon einmal vom Baum der Erkenntnis gekostet und war dafür aus dem Paradies vertrieben worden (Genesis 2–5).

Die Zeit war noch nicht reif, und es verstrichen mehrere hundert Jahre, bis dieser Kaktus von wissenschaftlichem Interesse war, das Mittelalter der Aufklärung Platz machte und die Industrialisierung begann. Der neugierige Geist des Aufbruchs, das Erforschenwollen des „Menschenmöglichen" dominierten die Zeit gegen Ende des 19. Jahrhunderts. Gerüchte über einen bislang pharmakologisch unbekannten Kaktus, den Indianer zu Rauschzwecken verwendeten, setzten die Forschung in Bewegung [26], unterstützt vielleicht auch durch Gemälde nordamerikanischer Indianer, die Peyote-Zeremonien und die erlebten Visionen darstellten [3].

Frühe Forschung und verwirrende Namen

Der Pharmakologe *Louis Lewin* erhielt 1887 von der Firma *Parke Davis and Co* Pflanzenmaterial eines Kaktus, etikettiert mit „Muscale Button" [1, 2]. Es gelang ihm, aus einem Teil der Proben eine Reihe neuer Alkaloide zu isolieren, deren Ergebnisse er 1888 publizierte [2, 27]. *Lewin* kochte zudem einige der getrockneten Stücke in Wasser, um sie frischer und lebensechter aussehen zu lassen, und überreichte diese *Hennings* vom Botanischen Museum in Berlin. Der Botaniker *Hennings* erkannte die Ähnlichkeiten zu *Anhalonium williamsii*, jedoch schienen die getrockneten Proben Unterschiede aufzuweisen, die eine neue Namensgebung rechtfertigten. Zu Ehren seines Kollegen *Lewin* taufte er die vermeintlich neue Spezies *Anhalonium lewinii Hennings* [1, 2]. *Anderson*, Botaniker und Autor des Buches „Botany of Peyote", schreibt zu dieser Namensgebung folgendes [2]: „*Apparently, the drawing, which had been made from the dried plant material that* Lewin *had boiled in water, was an incorrect reconstruction of what had been the original appearance of the plant.*" [a] Die hohe Variabilität, also das unterschiedliche Aussehen der Kakteen, erschwerte die Einteilung und Bestimmung offenbar auch für Botaniker, weshalb immer wieder „neue Arten" entdeckt wurden. Zudem ging die Konfusion um die Namensgebung munter weiter, der Peyotekaktus soll zu dieser Zeit in über fünf „Genera" eingeteilt gewesen sein, bis 1894 *Coulter* einen eigenen „Genus" propagierte: *Lophophora* [2].

[a] „Offensichtlich war die Skizze des getrockneten Pflanzenmaterials, das *Lewin* im Wasser gekockt hatte, eine falsche Rekonstruktion dessen, was das ursprüngliche Erscheinungsbild des Gewächses war."

Lewin vs. Heffter

Als *Lewin* seine ersten Resultate publizierte, genoss er schon internationales Ansehen, unter anderem durch die Publikation dreier Bücher [28]. Verständlicherweise nahm er die Benennung der neuen Kaktusspezies mit Genugtuung zur Kenntnis und beanspruchte in seiner Publikation (1888) das Feld für weitere Untersuchungen für sich: „*(…) it will take some time for the full completion of this research, and until then I expressly reserve to myself further investigations in this area*“ [b] [29].

Obwohl es für heutige Forschende etwas seltsam klingen mag, war das „Abstecken von Feldern“ nach *Perrin* zu dieser Zeit nichts außergewöhnliches [28]. Heute ist die exklusive Beanspruchung bestimmter Forschungsfelder nicht haltbar, aber schon damals wurde ein derartiges Vorgehen nicht respektiert. *Lewin* beklagte sich nicht explizit über das Eindringen von *Heffter* in „sein“ Gebiet. Es vergingen sechs Jahre; *Heffter* stellte zwei andere Kakteen (*Anhalonium fissuratum* und *Anhalonium williamsii*) in den Mittelpunkt seiner Forschung und erwähnte am Schluss seiner Publikation die Tatsache, dass er zwei Alkaloide in *Anhalonium lewinii* gefunden hatte, aber zu wenig Material zur Verfügung stand [28]. *Heffters* Publikation erreichte die Verantwortlichen der *Archive für experimentelle und pathologische Pharmakologie*, zum denkbar ungünstigsten Zeitpunkt für *Lewin* – im selben Jahr, kurz bevor *Lewin* seine zweite Publikation zum Thema Anhalonium einreichte. So erschien *Heffters* Beitrag mit der Entdeckung des „Pellotin“ auf Seite 65 [30] und nahm *Lewins* Arbeiten, die dieser zudem umschreiben musste, vorweg [28]. *Arthur Heffter*, promovierter Chemiker und Pharmakologe sowie ausgebildeter Mediziner, verschaffte sich durch eine zu dieser Zeit seltene interdisziplinäre Ausbildung eventuell die entscheidenden Vorteile gegenüber *Lewin*, der keine tiefgreifende Chemieausbildung besass [27, 28]. Nichtsdestotrotz prägte *Lewin* prägte offenbar schon um die Jahrhundertwende den Begriff „Phantastica“ und unterschied die halluzinogenen Substanzen von den Narcotica, Stimulanzien, Seditativa u.a. [31]. *Albert Hofmann* schreibt: „Lewin *verdient daher als Pionier der Halluzinogen-Forschung hervorgehoben zu werden*“ [31].

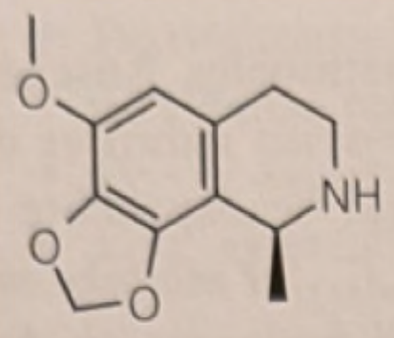
Erste Visionen der Wissenschafter

Prentiss und *Morgan* proklamieren in ihrer Publikation 1895 die erste, im wissenschaftlichen Umfeld im Menschen durchgeführte Peyote-Studie [28]. *Mitchell*, prominenter Mediziner in den USA, veröffentlichte 1896 im *British Medical Journal* seine farbigen Visionen, die unter Einfluss von Peyote zu ihm fanden [28]. *Ellis*, der ebenfalls die Visionen mit *Mescal buttons* beschreibt, doppelt nach und kommentiert im *Lancet* 1897 die Publikation seines Vorgängers: „*But I fully agree with Dr.* Weir Mitchell, *that there is every likelihood that* mescal *will become popular. It certainly has a great future before it with those who cultivate the vision-breeding drugs. At the same time it is of no little interest to the physiologist and psychologist.*“ [c]

Heffter arbeitete unterdessen weiter an der vollständigen Charakterisierung der Inhaltsstoffe (Anhalonin (**11**), Pellotin (**12**), Anhalonidin (**13**), Lophophorin (**14**)) und benennt in seiner 1896 erschienen Publikation „*Ueber Cacteenalkaloïde*“ die chloroformlösliche Substanz Mezkalin [1, 27, 32]. Wenig später, im gleichen Jahr, schreibt er auch ein Review in der *Apotheker Zeitung* über das bisher Bekannte und spielt dabei weder *Lewins* Beiträge herunter noch übertreibt er seine eigenen Leistungen [28].

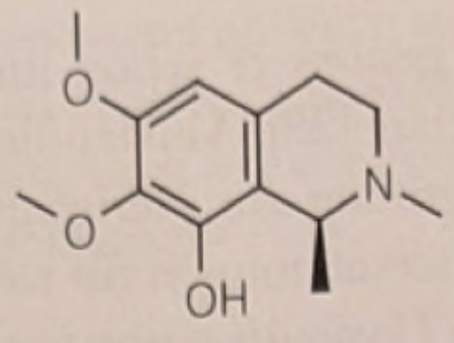
[b] „(…) es wird eine Weile dauern, bis diese Forschungsarbeiten abgeschlossen sind, und bis dorthin reserviere ich ausdrücklich weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet für mich.“

[c] „Aber ich stimme Dr. *Weir Mitchell* völlig zu, dass aller Wahrscheinlichkeit nach *mescal* sehr populär werden wird. Innerhalb der Kreise, die visionsfördernde Drogen kultivieren, hat es sicherlich eine große Zukunft vor sich. Gleichzeitig ist es für den Physiologen und Psychologen nicht von wenig Interesse.“



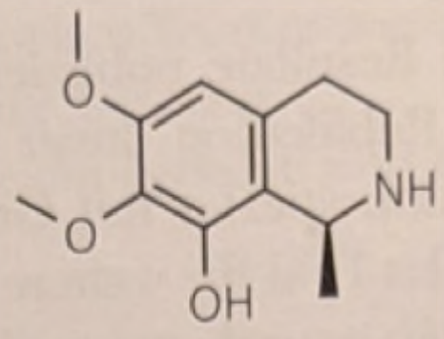
11

Anhalonin



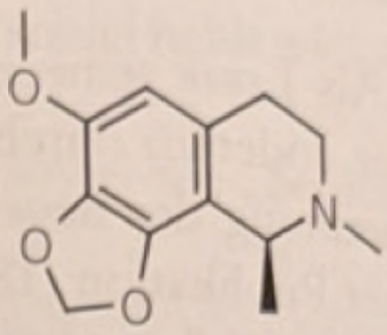
12

Pellotin



13

Anhalonidin



14

Lophophorin

Ungeklärt ist noch, woher der Name *Mezkalin* kam. In dem 1896 erschienenen Artikel schreibt *Heffter*, dass die getrockneten Scheiben des Kaktus von den Indianern in New Mexiko für die Zubereitung eines Rauschmittels verwendet werden und unter dem Namen „Muscale buttons" in den Umlauf gebracht werden [32]. Dieser Name sei vom spanischen Alkoholgetränk „Mezcal" abgeleitet (eine Art Brandy, der aus verschiedenen Spezies der Agave hergestellt wird). Es ist wohl eher ein glücklicher Zufall, dass der Name Mescalin die Vorsilbe Me für „Methyl" trägt und so eine ideale Vorlage für Namensgebungen weiterer homologisierter Derivate wie Escalin (4-Ethyloxy; **15**) oder Isoproscalin (4-Isopropyloxy; **16**) liefert (siehe Kapitel 8.4.8).

Heffter extrahierte unterschiedliche Alkaloid-Fraktionen aus *Lophophora williamsii* und sie nach und nach im Selbstversuch, einerseits, um die Wirkung des „Pellote" selber kennenzulernen, andererseits – und dies war ihm wichtiger – um den für ihre Wirkung verantwortlichen Bestandteil der Droge zu identifizieren. Er erklärt auch, dass er alle Versuche an sich selbst durchgeführt hat [33, 34]. So folgte dann am 23. November 1897 der erste Versuch mit 150mg reinem extrahiertem Mescalin (Abb. 4), mit dessen Hilfe er Mescalin als

Versuch am 23. Nov. 1897.

11 h. 45 m. Vorm. Bei einer Pulsfrequenz von 78 nahm ich 0,15 g Mescalin. hydrochloric. Der Puls fiel bis auf 66 Schläge um 1 h. — m.

12 h. 6 m. Eingenommenheit des Kopfes. Lichtscheu. Mässig erweiterte Pupillen.

12 h. 45 m. Hinterkopfschmerz. Schwindel, schwere Extremitäten.

1 h. — m. Uebelkeit. Jedoch Appetit zum Essen.

1 h. 50 m. Pulsfrequenz = 72.

2 h. — m. Beim Lesen erscheinen auf dem Papier violette und grüne Flecke. Bei geschlossenen Augen treten Visionen auf: Zuerst undeutlich begrenzte violette und grüne Flecke, dann Teppichmuster, Kreuzgewölbe u. s. w. Ab und zu schweben einzelne Punkte in den leuchtendsten Farben über das Gesichtsfeld. Im Allgemeinen sind die Erscheinungen nicht ganz so scharf, wie bei den beiden vorhergehenden Versuchen. Später werden aber ebenfalls Landschaften, Säle, Architecturbilder (z. B. mit Blumen geschmückte Pfeiler) wahrgenommen. Die Visionen konnten bis gegen 5 h. 30 m. beobachtet werden. Die Uebelkeit war stellenweise sehr quälend, ebenso das Schwindelgefühl. Der Zeitsinn war in den ersten Nachmittagsstunden herabgesetzt. Abends bestand völliges Wohlbefinden, Appetit, keine Schlaflosigkeit.

Abb. 4. Der von *Arthur Heffter* erste dokumentierte Selbstversuch mit 150mg reinem Mescalin, aus dem Jahr 1897 [33].

das wirksame Prinzip des Peyote identifizieren konnte [33]. Damit bestätigt *Heffter* in einer Kombination von pharmakologischen Tierversuchen *und* im Selbstexperiment, dass „Mezkalin" allein verantwortlich für die „halluzinogene" Wirkung ist [27, 33]. Der folgende Ausschnitt aus *Hefftes* Publikation von 1898 [33] dürfte wohl der Grund sein, weshalb man das vorsichtige Testen von neuen Substanzen im Selbstversuch als *Heffter-Technik* bezeichnet (Abb. 5). Die Heffter-Technik, die später andere „Entdecker" wie *A. Hofmann* und *A. T. Shulgin* anwendeten, war das Mittel der Wahl, um subtile, auf die Psyche wirkende Verbindungen zu erkunden und zu beschreiben.

VI. Die Wirkung der Mescal Buttons auf den Menschen.

Die wunderbaren Wirkungen, die dem Pellote oder Mescal Button von den Indianern zugeschrieben werden, liessen schon von vornherein vermuthen, dass die Thierversuche über die physiologischen Wirkungen auf den Menschen keine Aufklärung geben würden. Dies ist denn auch in der That der Fall, da die Erfahrung gezeigt hat, dass nur der Versuch am Menschen selbst die specifischen physiologischen Eigenschaften der Mescalstoffe zur Wirkung kommen lässt.

...

Wenn ich nun zur Schilderung meiner eigenen Versuche übergehe, so sei vorausgeschickt, dass sie zunächst den Zweck hatten, die Wirkung des Pellote auf den Menschen überhaupt kennen zu lernen, sodann aber hauptsächlich den Bestandtheil der Droge festzustellen, dem diese seltsame Wirkung zuzuschreiben ist. Die Versuche sind sämmtlich an mir selbst angestellt worden.

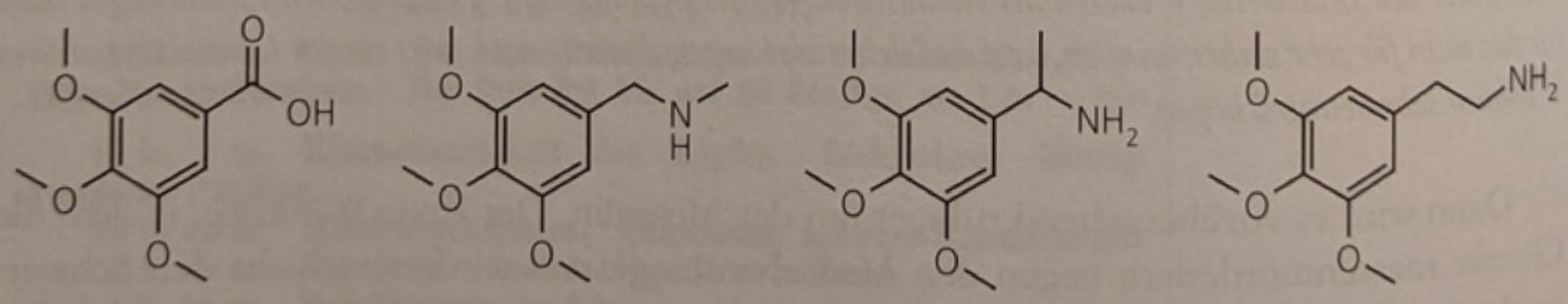
Abb. 5. *Arthur Heffters* dokumentierte Selbstversuche mit Wirkstoffen aus dem "Pellote" (Peyotekaktus), publiziert im Jahr 1898 [33]. Das Selbsterproben von Wirkstoffen wird heute allgemein als *Heffter-Technik* bezeichnet.

Verglichen mit seinen früheren Fachkollegen, die den Rausch wissenschaftlich-euphorisch beschrieben, übt er Zurückhaltung [33]: „Weir Mitchell *und ebenso* Ellis *glauben, dass die Droge auch unter den cultivierten Völkern als Berauschungsmittel populär wird. Nach meinen Erfahrungen halte ich das nicht für sehr wahrscheinlich, weil die Nebenwirkungen derartig sind, dass sie den Genuss der schönen Visionen sehr beeinträchtigen.*"

Dann wird es vorübergehend ruhiger um das Mescalin. Der Erste Weltkrieg, in dem die Chemie massenmörderisch gegen den Menschen eingesetzt wird, verschiebt den Schwerpunkt der wissenschaftlichen Forschung und verzögert bahnbrechende Entdeckungen. Gedankenfreiheit, Inspiration, optische Umstrukturierung und Kunst vertragen sich schlecht mit Nationalhysterie und totalitären Systemen. Trotzdem kommt die Forschung mit Mescalin nicht zum Erliegen. Doch erst nach dem Krieg, 1919, erscheint ein weiterer Meilenstein in der Mescalin-Forschung. Mehr als zwanzig Jahre seit der Entdeckung des „Mezcalins" sind verstrichen als *Ernst Späth* die Totalsynthese und damit der definitive Strukturbeweis gelingt [35]. Ab diesem Zeitpunkt war das Psychedelikum synthetisch herstellbar,. Der Titel von *Späths* Publikation zeugt dennoch von Bescheidenheit: „*Über die Anhalonium Alkaloide I. Anhalin und Mezcalin*".

Der Strukturbeweis durch Ernst Späth

Heffter untersuchte das von ihm extrahierte Mescalin und versuchte mit den damaligen Mitteln, dessen Struktur zu ermitteln. Eine prozentuale Bestimmung des Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffgehalts war damals schon möglich. Daraus konnte man eine chemische Summenformel bestimmen. *Heffter* bestimmte 1896 für Mescalin die richtige Summenformel $C_{11}H_{17}NO_3$ und ermittelte mit Hilfe von Gruppenreaktionen bereits etliche Struktureinheiten. Er stellte fest, dass bei der Oxidation mit Kaliumpermanganat ($KMnO_4$) die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**17**) entsteht. Daraus schloss er auf das Vorhandensein einer Benzylaminstruktur. Des Weiteren stellte er Derivate wie das quaternäre Ammoniumsalz her, das nach der sogenannten *Herzig-Meyer*-Reaktion Methyliodid abgab, was auf die Anwesenheit einer freien *N*-Methylgruppe hindeutet. Weiter gelang es ihm, Mescalin zweimal zu bromieren (siehe auch Kapitel 10.1), was ein weiterer Beweis dafür war, dass am Aromaten noch zwei Positionen frei sein müssen. Aus diesen Beobachtungen schloss er auf die *N*-Methylbenzylaminstruktur **18**. Um seine Annahme zu bestätigen, synthetisierte er 1905 zusammen mit *Capellmann* die Verbindung **18**, die er für Mescalin hielt. Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften musste er leider feststellen, dass er mit seiner Annahme falsch lag. Im Jahr 1919 befasste sich der Chemiker *Ernst Späth* erneut ausführlich mit der beschriebenen Problematik [35]. Hinsichtlich der Elementaranalyse und der Gewissheit, dass es tatsächlich drei Methoxygruppen geben muss, stellte er fest, dass es theoretisch drei Isomere mit derselben Zusammensetzung geben könnte, nämlich **18**, **19** und **1**. Er synthetisierte die beiden anderen Isomere und fand, dass die physikochemischen Eigenschaften des aus Pflanzen isolierten Mescalins und seines Isomers **1** identisch waren. In einer 25-seitigen, sehr ausführlichen Publikation beschreibt er genauestens seine Vorgehensweisen, Synthesen und Schlussfolgerungen. Im damaligen Stil synthetisierte er zur Charakterisierung und zum Vergleich mit Referenzsubstanzen Derivate wie Sulfat, Pikrat, Methoiodid, „Goldchloriddoppelsalz“, „Platindoppelsalz“, *N*-Benzoylmescalin und ein *m*-Nitrobenzoylmescalin und charakerisierte sie mit Schmelzpunkt, Elementaranalyse und Löslichkeitsverhalten [35]. Seine Vorgehensweise könnte direkt in ein Experimentierbuch für Chemiker übernommen werden und ist durchaus eine Lektüre wert.



17 18 19 1

Mescalin

Im Übrigen schreibt *Späth* bereits, „*dass die, in einer Pflanzenfamilie vorkommenden Basen einen ähnlichen chemischen Bau zeigen*“ und dass die später als Phenethylamine identifizierte „*Anhalin und Mezcalin in genetischer Beziehung zueinander stehen*“ würden. Weiter ist zu lesen: „*Überblicken wir das gesamte Gebiet der, in der Natur vorkommenden basischen Verbindungen, die einen Benzolkern und*

in der Seitenkette eine Amidogruppe besitzen, so finden wir, daß der Typus des α-Phenyl, β-aminoäthans und dessen Abkömmlinge weit verbreitet, daß dagegen Verbindungen vom Charakter des Benzylamins noch nicht aufgefunden worden sind." Mit diesen Worten hat er bereits 1919 erkannt, welch großen Stellenwert die Phenethylamin-Grundstruktur in der gesamten Natur hat.

Neue Wirklichkeiten in den Goldenen Zwanzigerjahren

Anfang der 1920er Jahre findet Mescalin im psychiatrischen Umfeld Anwendung. Es war ja nun synthetisch in Reinform zugänglich und konnte für weitere Versuche verwendet werden. In Deutschland wird eines dieser Mescalin-Forschungsprojekte vom Heidelberger Psychiatrieprofessor *Kurt Beringer* geleitet, der 1927 seine Resultate im Buch „Der Mescalinrausch" einer breiteren Öffentlichkeit vorstellt (zusammengefasst in [36]). *Beringer* beschreibt die Rauschwirkung bei mehreren Dutzend gesunder Probanden, und es ist nicht auszuschließen, dass Mescalin auch den Weg zu kulturell bedeutenden Menschen gefunden hat; jedoch wurde durch die Anonymisierung nichts darüber bekannt [36]. Diese Anwendung im psychiatrischen Umfeld trug dazu bei, dass sich die Kunde von der phantastischen Wirkung des Mescalins verbreitete.

Mescalin wurde durch seriöse wissenschaftliche Grundlagenforschung in eine günstige Zeit „hineingeboren". Historisch scheint die Zeit der soziokulturellen Veränderungen, als sich Mensch und Wirtschaft eine Zeitlang vom Schock des Ersten Weltkriegs erholten, günstig. Hinzu kamen die neuen Strömungen, die sich in der Wissenschaft und Gesellschaft manifestierten. Zu dieser Zeit feilten Wissenschafter, durch neue spektakuläre Erkenntnisse angetrieben, mit ihrer Quantenphysik an einem neuen Weltbild. Eine neue, nicht determinierte Welt, in der die Materie nichts mehr fest Greifbares war, sondern Wellencharakter hatte und dem Betrachter keine absolute Objektivität mehr gewährte.

Der Psychoanalytiker *Sigmund Freud*, einer der großen Wissenschafter des 20. Jahrhunderts, ist in den 1920er Jahren auf dem Höhepunkt seines Schaffens. Die Theorie vom Unbewussten und seiner Verarbeitung in den Träumen korrespondiert mit der traumartigen Innenschau unter der Einwirkung von Mescalin. Im gesellschaftlichen Kontext der Goldenen Zwanzigerjahre entstand in Europa auch der Surrealismus, diejenige Kunstströmung, die sich durch Traum- und Rauscherfahrung eine *Über*-Realität (*sur*realismus) aneignet und die Dinge, die aus dem Unterbewusstsein aufsteigen – malerisch oder literarisch – sichtbar macht. Erinnern nicht einige der surrealistischen Gemälde an Bilder, die eine aufgelöste halluzinative Realität darstellen?

Eine veränderte Wahrnehmung, die aufgelöste Realität des quantenmechanischen „Nicht(be-)greifbaren", erforschte Traumwirklichkeiten vonseiten der Wissenschaft und neue Visionen des Unbewussten in der Kunst rüttelten am jahrhundertealten Realitätsbegriff des Menschen. In diesem Licht darf die Verbreitung eines der ältesten Psychedelika in der modernen Welt betrachtet werden. Es beleuchtet Gemeinsamkeiten, die sich gerade aufdrängen, welche das synchrone Zusammenspiel dieser Gebiete interdisziplinär zusammengeführt hat. Dokumentierte Angaben sind nicht vorhanden, und die Aussage kann und soll keinesfalls so gedeutet werden, dass alle Persönlichkeiten in Literatur, Malerei und Wissenschaft sich der inspirierenden Hilfe des Mescalins bedienten.

Richard Evans Schultes, der Vater der Ethnobotanik, schreibt über unsere Urahnen, die vor Jahrtausenden durch Versuch und Irrtum die Wirkungen von psychoaktiven Pflanzen entdeckten, folgendes [37]: „*The surprising results obtained from treating psychoactive plants allowed their users to communicate more directly with the unseen world which they believed to exist.*“ [a] Diese Aussage ist geradezu zeitlos und passt ebenso in die 1920er Jahre, wie sie auch heute noch Gültigkeit hat. Kurz, die erwähnten Veränderungen der Geschichte, die zusammen mit dem Mescalin auftauchten, befassten sich alle mit Realitäten, die in der Alltagswelt anders erschienen, als es sich tatsächlich verhielt, und so glaubten nicht nur die Indianer an eine unsichtbare Welt, sondern auch die Quantenphysiker vertrauten durch ihre Experimente auf eine nicht mehr greifbare Materie. Die „Traumforscher“ der Psychoanalyse wiederum erkannten im Unbewussten den Stoff, aus dem andere Realitäten entwuchsen.

Dunkle Kapitel der Mescalinforschung

Das in den 1930er Jahren aufkommende totalitäre System des Nationalsozialismus in Deutschland hinterließ auch in der Forschung seine Spuren. *Passie* schreibt dazu [36]: „*Die Versuche von* Konrad Zucker *an schizophrenen und deliranten Patienten, denen das Mescalin während einer Phase akuter Krankheit ohne ihr Einverständnis gespritzt wurde, verweisen auf Änderungen in Richtung auf menschliche Rücksichtslosigkeit zugunsten wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns*“.

Der Eindruck entsteht, dass die Versuchstiere als „Apparate“ benutzt wurden, an denen man herumoperierte und einen Input (Mescalin) verabreichte, um auf einen Output zu warten, der, so hoffte man, „objektiv“ gewisse Fragen klären sollte. Mit der gezielten Entfernung von Organen und durch systematisches „Vergiften“ von Versuchstieren wurde die Mescalinwirkung „erforscht“ [1, 36]. Aber auch bei Menschen versuchte man nicht nur, konkrete Fragen zu klären, sondern erhoffte sich eine Anwendung als „Wahrheitsdroge“. *Passie*, der sich in seinem Bericht auf die Ereignisse in Deutschland konzentriert, schreibt [36]: „*Auch der aus der psychiatrischen Klinik in Breslau stammende Bericht über eine Anwendung von Mescalin im Rahmen einer gerichtlichen Untersuchung (Verhör im Strafverfahren) offenbart eine Tendenz zur manipulativen Anwendung, obgleich der betreffende Proband sein Einverständnis gegeben haben soll (Anonymus 1933).*“ Auch im faschistischen Italien wurde, durch *Dario Baroni*, mit Mescalin und weiteren Zusatzstoffen auf zweifelhafte Weise mit der Auflösung der Psyche experimentiert [125, 126].

Mit der Verrohung der Forschung und der Missachtung ethischer Grundsätze begannen die unwissenschaftlichen und willkürlichen Experimente, die kurz darauf zu den grausamen Versuchen an Insassen der Konzentrationslager (z.B. in Dachau) führten. Nach dem Ende des Zweiten Weltkrieges wurden leitende Nazi-Wissenschafter, nebst Ingenieuren auch Untersuchungsleiter der Menschentests in den Konzentrationslagern, von den USA unter dem Projektnamen *Paperclip* abgezogen, um an das spezielle Wissen zu gelangen [38]. Eine dieser Kollaborationen von US-Agenten und Ex-Nazi-Wissenschaftern mündete in das Geheimprojekt MK-ULTRA, das offenbar als Projekt *Bluebird* in den frühen 1950er Jahren begann und sich mit verschiedenen Aspekten der Bewusstseinskontrolle (*Mind control*) befasste. Nebst Hypnose und manipulativen Techniken wurden verschiedene chemische Mittel, vor allem LSD, aber eben auch Mescalin eingesetzt, in der Hoffnung, bei Verhören leichter an die gewünschte Information zu gelangen [39]. Berichte dazu sind von verschiedenen Seiten recherchiert und in Büchern zusammengefasst worden, so z. B. in den Werken „Bluebird“ von *Colin Ross* [40] und „Mind Controllers“ von *Armen Victorian* [41]. Im Internet kursieren

[a] „Die unerwarteten Wirkungen durch den Verzehr psychoaktiver Pflanzen ließen die Konsumenten ungehinderter mit der Geisterwelt kommunizieren, an die sie glaubten.“

nur wenige gescannte Originaldokumente. Die meisten wurden offenbar auf Anordnung des damaligen CIA-Direktors zerstört, was eine vollständige Rekonstruktion der Ereignisse erschwert. Die Experimente wurden in der militärischen Forschungseinrichtung United States Army Medical Research Institute of Chemical Defense (USAMRICD) auf dem Testgelände Aberdeen Proving Ground (APG) durchgeführt. Die Versuche liefen unter den Namen *Project 112* oder *Edgewood Arsenal Experiments*. Und der CIA leugnete lange Zeit die Existenz solcher Versuche. Aus einigen Berichten [42] lässt sich ersehen, dass neben tödlichen chemischen Waffen auch unterschiedlichste psychoaktive Substanzen vom CIA getestet wurden. Unter dem Begriff *incapacitating agents* versteht man Stoffe, die eine psychische Kampfunfähigkeit hervorrufen sollen. Man könnte sich auch vorstellen, dass bestimmte Stoffe für Verhöre oder zur psychischen Folter eingesetzt werden sollten. Das folgende Faksimile (Abb. 6) dokumentiert die systematische Suche nach solchen Stoffen [42]. Die getesteten Verbindungen wurden mit einer internen Chiffre versehen, die oft mit den beiden Lettern EA für Edgewood Arsenal beginnt.

PSYCHOCHEMICALS

BACKGROUND

Military interest in psychochemicals stems from the late 1940s. L. Wilson Green of the Chemical Corps Technical Command at Edgewood proposed that modern military use of psychochemicals might permit the conquering of an enemy without the need for weapons of mass destruction. Such use, he suggested, might reduce the wholesale killing, human misery, and property destruction normally experienced in warfare. He proposed a search for a stable chemical with the capacity to produce mental abnormalities of military importance; 61 chemicals were suggested as a starting point for this search.[1]

Over the next few decades, scientists at Edgewood engaged in toxicologic and clinical evaluations of the biologic effects of a wide variety of chemicals that could alter the state of mind or mood, largely by affecting the brain. Among those tested on human volunteers were LSD, a hallucinogen; BZ (3-quinuclidinyl benzilate) and related anticholinergic compounds; phencyclidine, an anesthetic with marked disorienting after-effects; and dibenzopyrans, CNS depressants with powerful capacity to produce orthostatic hypotension.

LSD and the anticholinergics were the subjects of earlier extensive evaluations.[2,3] This chapter is concerned only with phencyclidine and dimethylheptylpyran (dibenzopyran) and its isomers.

Table 3-1 lists the compounds tested, approximate numbers of subjects, routes of administration, and dosages.

REFERENCES

1. Taylor, J.R., and Johnson, W.N. Research Report Concerning the Use of Volunteers in Chemical Agent Research. DAIG-IN 21-75. Department of the Army, Office of the Inspector General and Auditor General, Washington, D.C. 1976.

2. McFarling, D.A., Project Director. LSD Follow-Up Study Report. U.S. Army Medical Department. U.S. Army Health Services Command. 1980.

Abb. 6. Ein Zeitdokument, welches die systematische Suche nach psychoaktiven Stoffen deklariert, zwecks Hervorrufung eines kampfunfähigen, widerstands- oder willenlosen Zustandes [42].

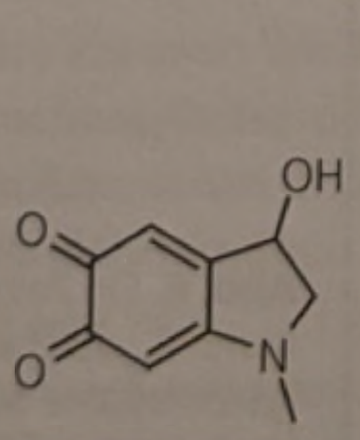
Populäre Katalyse

Nebst diesen streng geheimen Versuchen nutzte man in den 1950er Jahren die „Vergiftungserscheinungen" von Mescalin, gemeint sind dessen Symptome, um Modellpsychosen zu erzeugen [1]. Es löste bei Menschen, die latent an Schizophrenie litten, eine schizoide Psychose aus und reaktivierte eine Psychose bei Menschen, die einen hirnchirurgischen Eingriff hatten. Die Antipsychotika Chlorpromazin und Frenquel (auch Azacyclonol oder Azacyclonal genannt) blockierten die mescalininduzierte Modellpsychose im Menschen. (Anmerkung: *Patel* nennt in seinem Artikel [1] irrtümlicherweise Meretran, das auch unter dem Namen Pipradrol bekannt ist und als NE/DA-Wiederaufnahmehemmer ein mit Ritalin vergleichbares Stimulans ist. Der Irrtum kommt daher, dass in der Primärliteratur [43] die Substanz Frenquel als γ-Meretran oder γ-Pipradrol bezeichnet wird. Siehe auch Kapitel 3.12.4.1).

Frederking empfiehlt 1955 Mescalin, um die Psychotherapie zu verkürzen oder Gedächtnisbarrieren abzubauen, und *Turns* und *Denber* erklären elf Jahre später, dass Psychotherapie mit Mescalin nur in vorsichtig gewählten Fällen effektiv sei, wenn andere Methoden versagten (zusammengefasst in [1]).

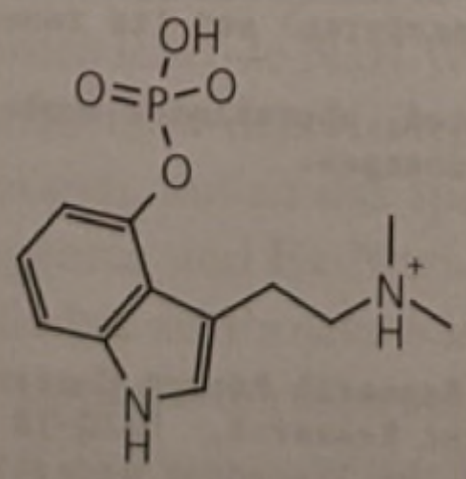
Von den Massenmedien (z. B. das Time Magazin) wurde Mescalin aufgegriffen und zuerst kritisch – „*The stuff offered them [Navajo indios] escape from their Troubles*" [a] – beurteilt [44]. Nur zwei Jahre später, 1953, erschien im gleichen Magazin ein relativ wohlwollender Artikel, der mit seinen ausführlichen Beschreibungen den Mescalinrausche schon fast propagierte, den Fokus aber doch auch auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse richtete [45]: „*Dr.* Smythies, *30, has moved to Canada and is working with Dr.* Humphry Osmond *at the* Saskatchewan (mental) Hospital *in Weyburn. In the* Journal of Mental Science, *the two doctors do some close reasoning. Mescaline, they suggest, breaks down in the body; some resulting ‚M substance' (chemically related to adrenalin) upsets the brain's sugar consumption and brings on split-personality hallucinations. Similarly, perhaps, stress of the type that brings on schizophrenia upsets the adrenals, and they liberate ‚M substance'.*" [b] [45]. Es ist zwar in diesem Manuskript nicht explizit ausgesprochen, doch kann angenommen werden, dass *Smythies* hier mit der „Substanz M" auf Adrenochrom (**9**) anspielt, zumal er auf diesem Gebiet viel Forschung betrieben hat.

In einem im Jahre 2002 erschienenen Review über Adrenochrom (**9**) [46] werden dessen Rolle bei Schizophrenie und auch die „halluzinogenen" Eigenschaften eher nüchtern betrachtet. Er berichtet von einem Probanden, der mit der Wirkung von LSD, Mescalin und



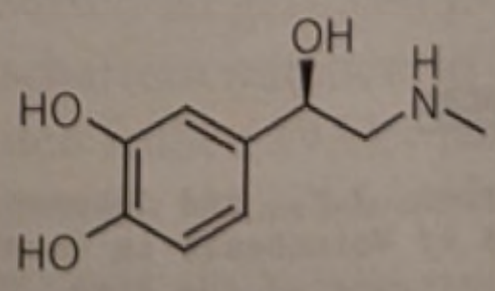
9

Adrenochrom



20

Psilocybin



21

Epinephrin

[a] „Das Zeugs ermöglichte ihnen [den Navajo-Indios], vor den Problemen zu flüchten."

[b] „*Dr. Smythies*, 30, ist nach Kanada gezogen und arbeitet dort zusammen mit *Dr. Humphry Osmond* im *Saskatchewan (Mental) Hospital* in Weyburn. Im *Journal of Mental Science* ziehen die beiden Ärzte sehr ähnliche Schlussfolgerungen. Mescalin, so schlagen sie vor, wird im Körper abgebaut; eine bestimmte daraus hervorgehende ‚Substanz M' (chemisch mit Adrenalin verwandt) beeinflusst

Psilocybin (**20**; 4-Phosphoryloxy-*N*,*N*-dimethyltryptamin) vertraut war und Adrenochrom (**9**) verabreicht bekommen hat. Diese Person beschreibt die Effekte als definitiv nicht halluzinogen. Das ist deckungsgleich mit den Erfahrungsberichten, die man bei *Erowid* lesen kann [7]. Somit kann aus heutiger Sicht ausgeschlossen werden, dass Adrenochrom (**9**) für die psychedelische Wirkung von Mescalin verantwortlich ist. Adrenochrom (**9**) ist ein Stoffwechselprodukt von Epinephrin (**21**) [47].

Humphry Osmond, ein prominenter britischer Psychiater, der in den 1950er Jahren unter anderem mit Mescalin die psychischen Krankheiten erforschte, prägte nicht nur den Terminus „psychedelisch", sondern führte auch den Autor *Aldous Huxley* zum Mescalin [7, 48]. Der Begriff „psychedelisch" stammt aus dem altgriechischen ψυχή = psyche (Seele) und δῆλος, = delos (offenkundig, offenbar) und bedeutet somit wörtlich einen Zustand, in dem die Seele offenbart wird [49, 124] (siehe auch Kapitel 8.5.18). *Huxley*, Verfasser des Klassikers „*Brave New World*" (Schöne neue Welt) [50], beschrieb bereits in den frühen 1930er Jahren visionär eine Gesellschaft, die ihre Gefühle durch Drogen (Soma) reguliert. Die Erfahrungen mit Mescalin verarbeitete er zum Bestseller „*The Doors of Perception*" (Die Pforten der Wahrnehmung) [51] – inspiriert durch ein Zitat von *William Blake*: „*If the doors of perception were cleansed, every thing would appear to man as it is: infinite*" (Wenn die Pforten der Wahrnehmung gereinigt würden, erschiene den Menschen alles, wie es ist: unendlich). Man darf davon ausgehen, dass *Huxleys* Schilderungen nicht nur Mescalin populärer machten, sondern vielleicht schon ein Jahrzehnt früher einen der Grundsteine für die Hippie-Bewegung legten. Mitte der 1960er Jahre nannte sich eine der bekanntesten Rockband, die den damaligen Zeitgeist repräsentierte, in Anspielung auf *Huxleys* Werk *The Doors*. Auch im deutschen Sprachraum vernetzten sich, mit Mescalin als Katalysator, Literatur, Musik und Gesellschaft auf ähnliche Weise. Laut *Rätsch* ist es „sehr wahrscheinlich", dass *Hermann Hesse* mit Mescalin in Kontakt kam [3]. Bereits 1927 erschien *Hesses* Roman „Der Steppenwolf", der unter anderem Persönlichkeitsveränderungen und ein „magisches Theater" beschreibt, und wurde ebenfalls zu einem Kultbuch, nach dem sich in den 1960er Jahren die psychedelische Rockband *Steppenwolf* benannte [3]. *Rätsch* zählt andere Autoren auf, die Mescalin für ihre Kreativität nutzten. Im spanischen Sprachraum erlangte *Carlos Castaneda* mit seinen Schilderungen von Traum- und Rauschwirklichkeiten große Verbreitung. Zahlreiche Filme mit und über Mescalin sind erschienen, und obwohl es unmöglich ist, all den Einflüssen von einflussreichen Künstlern nachzugehen, hinterließen die psychedelischen Wirkungen Spuren in der Geschichte, und ihre Bilder, Texte und Visionen glühen noch heute nach. Nicht immer offensichtlich oder beweisbar, aber oft subtil und an unerwarteten Orten, wie z. B. in der beliebten Zeichentrickserie *The Simpsons*, in der die Protagonisten immer wieder eine veränderte Wahrnehmung erleben.

Neue Pioniere und alte Traditionen

Auf der wissenschaftlichen Seite gehört ohne Zweifel der Chemiker und Pionier *Alexander Shulgin* zu den Menschen, welche die Forschung ausgehend von Mescalin enorm weiterentwickelt haben. *Shulgin,* damals Chemiker bei *Dow Chemicals* und „Erfinder" eines Insektizides, das kommerzialisiert werden konnte, wurde von der Firma dadurch belohnt, dass er bei seinen Forschungsarbeiten freie Hand hatte. In seinem Buch „PiHKAL" schreibt er: „*And what I wished to do, as a result of my remarkable mescaline experience was the world of*

den Glucoseverbrauch im Gehirn und ruft so Halluzinationen mit Aspekten einer gespaltenen Persönlichkeit hervor. Auf ähnliche Weise könnten auch Stressfaktoren, die eine Schizophrenie auslösen, die Nebennieren beeinflussen, eben diese ‚Substanz M' auszuschütten."

centrally active drugs, with a special emphasis on the psychedelic drugs.“ [a] [19]. Dadurch angetrieben entwickelte er eine Vielzahl an neuen Phenylalkylaminen [52] und Tryptaminen [52] und untersuchte die Wirkung auf den Menschen an sich selbst und befreundeten Freiwilligen. Viele dieser Phenylalkylamine werden im vorliegenden Kapitel besprochen, aber auch im Kapitel 7.5, 8.5 und 8.6 sind viele seiner Entdeckungen aufgeführt.

Heute untersteht Mescalin zusammen mit den meisten anderen Psychedelika dem Betäubungsmittelgesetz und ist seit den 1970er Jahren in den meisten Ländern illegalisiert worden. Wie weiter oben dargelegt wurde, veranstalteten die Indianer in Amerika seit Urzeiten Peyote-Zeremonien, diese stießen bei Missionaren und Behörden auf starke Opposition [53]. „*Gegen den heftigen Widerstand der Indianer wurden repressive Gesetze erlassen, obwohl sich in der wissenschaftlichen Welt die Ansicht durchgesetzt hatte, dass den Indianern der Peyotegebrauch im religiösen Brauchtum erhalten bleiben sollte. Im Bemühen, ihr Recht auf freie Religionsausübung zu verteidigen, organisierten sich die Indianer der USA, um den Peyotekult in einer rechtlich anerkannten Glaubensgemeinschaft, der Amerikanischen Eingeborenenkirche, auszuüben.*“ [53]. Diese *Native American Church*, deren Rituale u.a. Gebete, Lieder zur Huldigung des Peyote und eben den Konsum von Peyote umfassen, war bis 1885 in den USA noch unbekannt, zählte aber 1922 bereits 13 000 Mitglieder. Heutige Schäzungen gehen von einer 250 000 Mitgliedern aus.

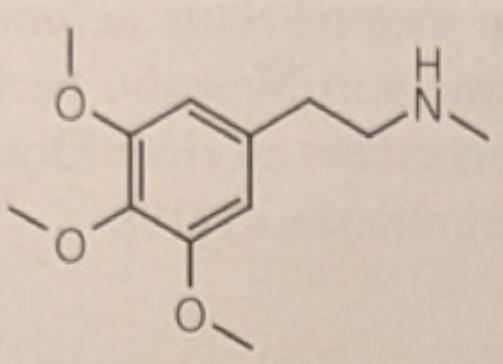
8.4.2. *N*-Substitution in Mescalin

Im mescalinhaltigen Peyotekaktus wurde *N*-Methylmescalin (**22**) in kleinen Mengen als Inhaltsstoff identifiziert (zusammengefasst in [54]). Bis zu einer Dosierung von 25mg bewirkte es jedoch keine zentralen oder peripheren Effekte [54]. *N*,*N*-Dimethylmescalin (**23**) trägt den Trivialnamen Trichocerin; es ist u.a. im in Peru und Nordargentinien heimischen Säulenkaktus *Echinopsis (früher Trichocereus) terscheckii* zusammen mit Mescalin enthalten (Abb. 7) [3]. *N*,*N*-Dimethylmescalin (**23**) zeigte bis zu Dosierungen von 550mg keine Wirkungen [54].

Aufgrund dieser Resultate blieben weitere Untersuchungen zur *N*-Alkylierung an Mescalinderivaten aus, bis man schließlich und überraschenderweise herausfand, dass

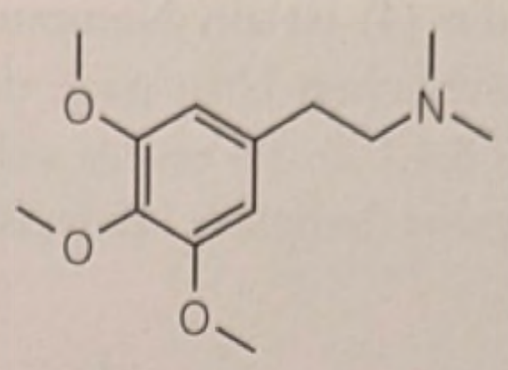
Abb. 7. Kakteen des Typus *Echinopsis terscheckii*, Nordargentinien.

[a] „Und was ich als Folge meines bemerkenswerten Erlebnisses mit Mescalin erarbeiten wollte, war die Welt der zentralaktiven Substanzen, mit einem speziellen Schwerpunkt bei den psychedelischen Substanzen.“



22

N-Methylmescalin



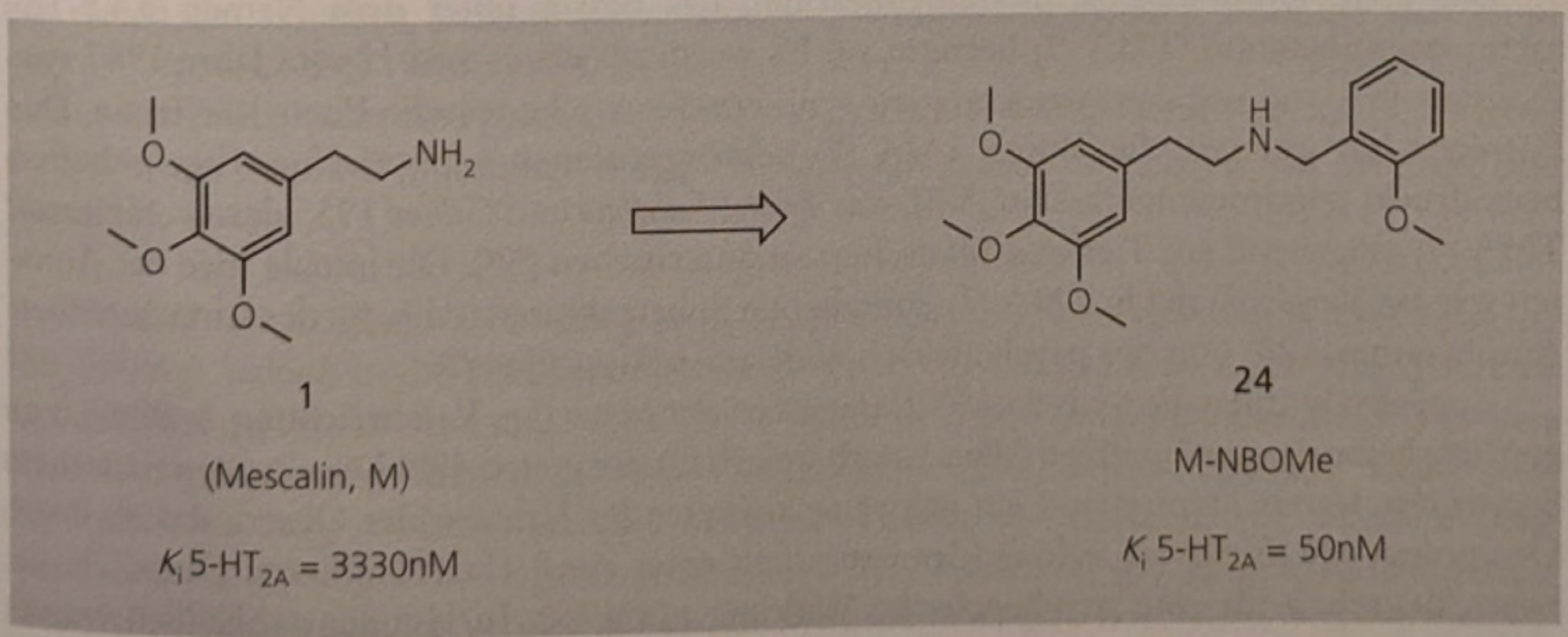
23

N,N-Dimethylmescalin

N-Benzylderivate von Phenethylaminen die Affinität zu den Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren deutlich zu steigern vermögen: *Pertz, Rheineck* und *Elz* präsentierten für eine Reihe von *N*-benzylierten Scalin-Derivaten die Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor-Affinitäten [55]. Für *N*-(2-Methoxybenzyl)mescalin (M-NBOMe; **24**) erhielten sie eine 68fach erhöhte Affinität (isolierte Rattenschwanzarterie, [^{3}H]Ketanserin Markierung, Abb. 8) im Vergleich zu Mescalin (**1**).

Es stellt sich natürlich die Frage, ob denn im Menschen die Potenz im Vergleich zu Mescalin (**1**) ebenfalls gesteigert ist, ob *N*-(2-Methoxybenzyl)mescalin (M-NBOMe; **24**) überhaupt eine Wirkung zeigt, und wenn ja, welche. Ein Einzelversuch (3·50mg; getrennt durch je 1.5h) zeigte, dass die Substanz zwar etwas potenter ist, jedoch nur 5–6 Stunden wirkte, und die Wirkung sich von derjenigen von Mescalin (**1**) deutlich unterscheidet. Eine Einzeldosis würde demnach vermutlich 2–3h wirken. Die Wirkung schien die Achse des Sichtfeldes irgendwie zu verschieben, und die Effekte respektive die Nachwirkungen waren unangenehm. Es sei vermerkt, dass *N*-benzylierte Phenethylamine sublingual oder nasal verabreicht offenbar um ein Vielfaches potenter sind, als oral verabreicht. Bei Interesse an *N*-benzylierten Phenylalkylaminen ist das Kapitel 8.5.26 empfehlenswert.

Weitere *N*-Alkylderivate von Mescalin (**1**) wurden beispielsweise von *DeSantis* und *Nieforth* beschrieben [56].



1

(Mescalin, M)

K_i 5-HT_{2A} = 3330nM

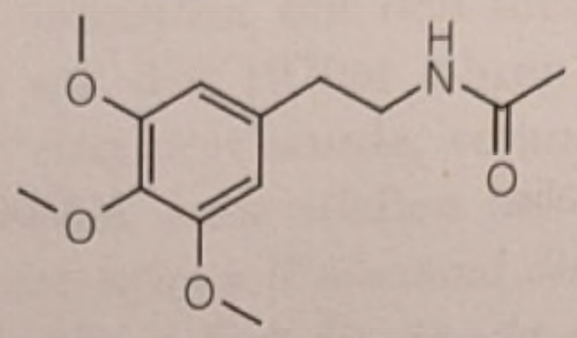
24

M-NBOMe

K_i 5-HT_{2A} = 50nM

Abb. 8. Das Anbringen eines (2-Methoxybenzyl)-Substituenten an den Stickstoff von Mescalin (**1**) bewirkt eine drastische Steigerung der Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor ([^{3}H]Ketanserin markiert) [55].

N-Acetylmescalin (**4**) ist ein Naturstoff, der im Peyotekaktus gefunden wurde. Weiter konnte es im menschlichen Urin nach der Einnahme von Mescalin nachgewiesen werden (siehe auch Kapitel 8.4.1.2). Es erwies sich im Menschen bis zu einer Dosierung von 750mg als nahezu wirkungslos (lediglich Hinweise auf Benommenheit) [19].

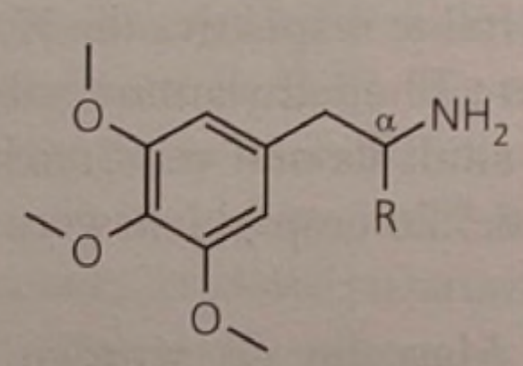


4

N-Acetylmescalin

8.4.3. Variation der Kettenlänge von Mescalin und weitere α,β-Modifikationen

Die 2C-Seitenkette von Mescalin wurde in ihrer Länge bis hin zu 13 C-Atomen geplant, und die homologe Reihe bis hin zu α-Amylmescalin vervollständigt (**25**; R= Pentyl; entspricht insgesamt einer Kettenlänge von 7 C-Atomen) [19].



25

Das erste Homologe ist α-Methylmescalin, das besser unter dem Namen 3,4,5-Trimethoxyamphetamin (TMA; **7**) bekannt ist. Es wurde als erstes von *Hey* im Jahre 1947 synthetisiert [57] und war das erste komplett synthetische psychedelische Phenylalkylamin. Der Forscher *Hey* war von den durch TMA (**7**) hervorgerufenen euphorischen Eigenschaften beeindruckt (zusammengefasst in [58]), was *Peretz*, *Smythies* und *Gibson* 1955 dazu veranlasste, TMA (**7**) eingehend am Tier und Menschen zu untersuchen [58]. Die initiale Idee der Autoren war ein Vergleich der in TMA (**7**) enthaltenen Substrukturen (Abb. 9): des stimulierenden Amphetamins (**26**) und des psychedelisch wirksamen Mescalins (**1**).

Zunächst wurden die toxischen Wirkungen an der Maus (i.p. Verabreichung, 5–80mg/kg) geprüft; keine der verwendeten Mäuse starb innerhalb der ersten 48h. Die einzigen toxischen Symptome waren Tremor und ein zeitweise auftretendes Kratzen der Ohren, das ab einer Dosierung von 20mg/kg auftrat (das entspricht einer rund 15fach höheren Dosis, als sie beim Menschen für eine psychedelische Wirkung nötig ist). In Hunden schließlich wurde der Effekt auf Blutdruck, Puls, Atmung und die Wirkung verschiedener Antidots geprüft. In anästhesierten Hunden erzeugte TMA (**7**; i.v. Verabreichung) bei hohen Dosierungen

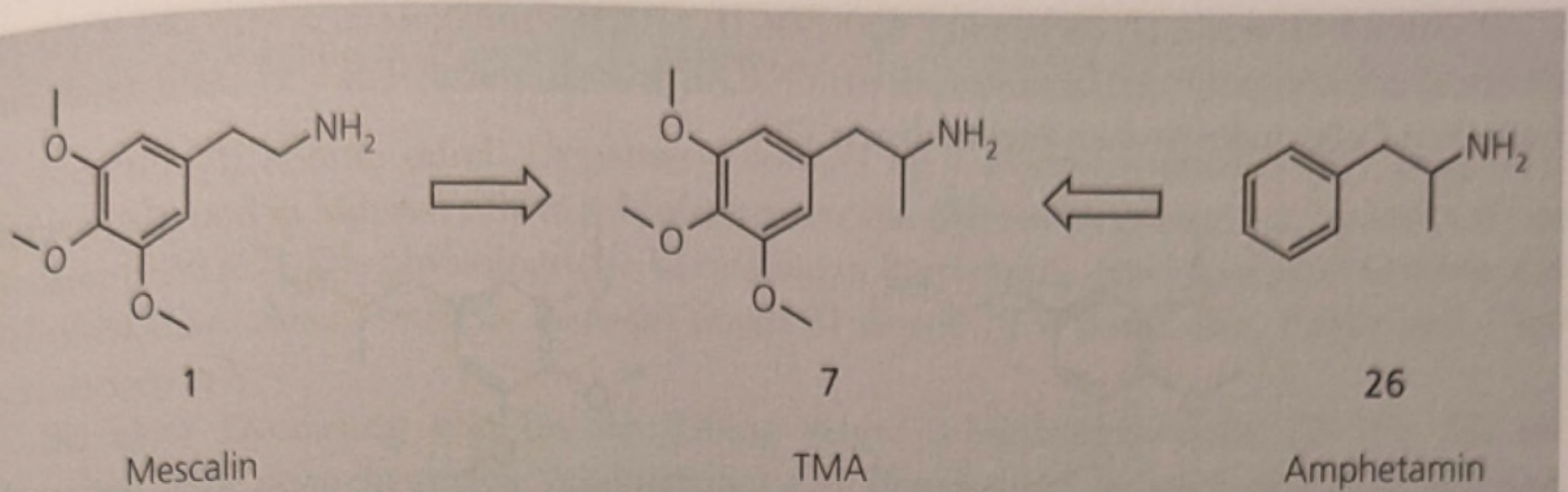


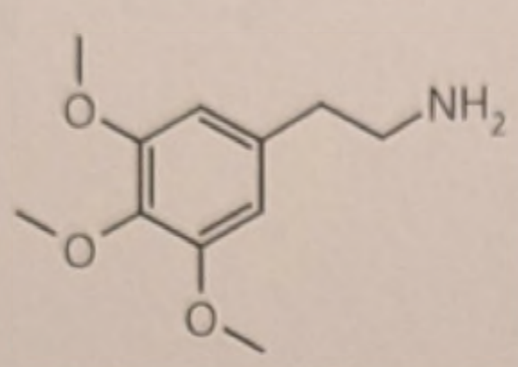
Abb. 9. Strukturelles Verschmelzen der beiden Strukturen von Mescalin (**1**) und Amphetamin (**26**). Die resultierende Wirkung im Menschen zeigt allerdings keine der von Amphetamin typischen Wirkungen [58].

eine Senkung des Blutdrucks. In unanästhesierten Hunden erzeugte schnell verabreichtes TMA (**7**; i.v. Verabreichung) katatonische Zustände.

Schließlich wurde die Wirkung von TMA (**7**) auf verschiedene Probanden sehr ausführlich beschrieben [58]. In tiefen Dosierungen (0.8–1.2mg/kg) erzeugte es Euphorie und Verlust der emotionalen Beherrschung (häufiges Lachen, vereinzelt auch Ängste). In höheren Dosierungen traten visuelle Veränderungen auf, dies mit geschlossenen (Landschaften, Mosaike) und vereinzelt auch mit offenen Augen. Als häufige Nebenwirkung trat Übelkeit auf, die durch gleichzeitige Gabe von Dimenhydrinat (Antiemetikum) unterbunden werden konnte. Zusätzlich wurde eingehend der Einfluss eines Stroboskops auf den Probanden mit geschlossenen Augen untersucht. Auch ohne Einnahme einer Substanz vermag ein Stroboskop bei manchen Frequenzen mit geschlossenen Augen Muster zu erzeugen [58]. Mit dem Stroboskop konnten schließlich visuelle Erscheinungen bemerkenswert induziert, oder dessen Natur beeinflusst und verändert werden. Die Autoren zeigten sehr detailgetreue Skizzen der Muster und auch Angaben zu den Farben, die den Probanden erschienen. Mit diesen Untersuchungen konnte schließlich bestätigt werden, dass TMA (**7**) pharmakologisch betrachtet doch eher mit Mescalin (**1**), als mit Amphetamin (**26**) verwandt ist. Die erwähnten Studien verwendeten 50–150mg TMA (**7**); in noch höheren Dosierungen, bei denen die visuellen Effekte ohne externe Stimulation auftreten, machten sich dann negative (psychische) Wirkungen bemerkbar, weshalb keine weiteren Untersuchungen mehr stattfanden (zusammengefasst in [19]). Militärisches Interesse weckte diese Substanz dennoch, und es erhielt in Rahmen der „*Chemical warfare studies*" den Edgewood Arsenal Code Name EA-1319.

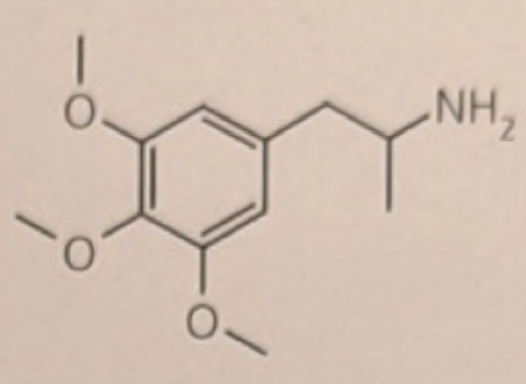
TMA (**7**) ist in seiner Dosierung etwa doppelt so aktiv wie Mescalin (100–250mg *vs.* 180–360mg), jedoch ist die Wirkdauer kürzer (6–8h vs. 10–12h) und auch der Wirkcharakter ist andersartig [19]. Es erstaunt, dass die Wirkdauer derart herabgesenkt wird: Bei den meisten psychoaktiven Phenethylaminen (vor allem bei 2,4,5-trisubstituierten) wird durch das Einführen einer α-Methyl-Gruppe nebst der Potenz die Wirkzeit teils massiv erhöht (siehe Kapitel 8.5.15). Bei einigen vorhandenen 2C/3C-Paaren der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine zeigt der Vergleich, dass die Wirkzeit etwa gleich ist (siehe Kapitel 8.4.10). Weshalb Mescalin/TMA hier eine Ausnahme bilden, ist nicht klar (siehe auch Kapitel 8.4.10 für mögliche Erklärungsansätze).

Während Mescalin (**1**) nicht mit P450 2D6 (CYP2D6) interagierte, erwies sich TMA (**7**) als moderat kompetitiver Inhibitor des CYP2D6. Jedoch wurde TMA (**7**) sehr rasch von humanen Lebermikrosomen metabolisiert [20].



1; Mescalin

180-360mg
10-12h

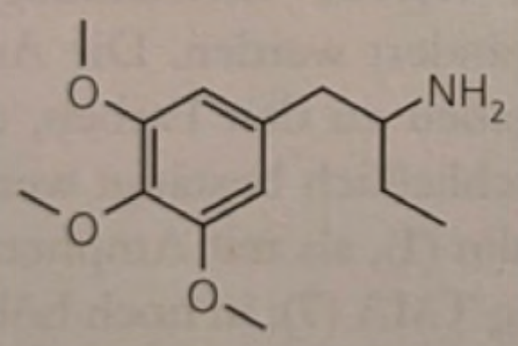


7; TMA

100-250mg
6-8h

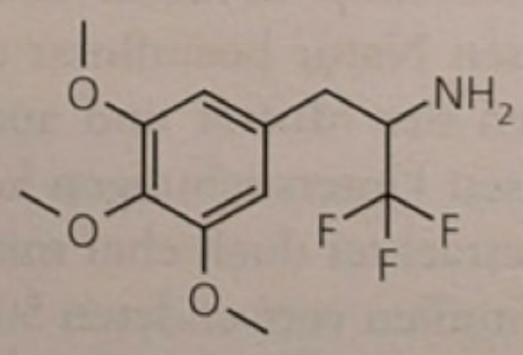
Bei der weiteren Homologisierung zu α-Ethylmescalin (AEM; **27**) erfolgt ein Wirkungsverlust; bei einer Dosierung von 220mg wurden keine Wirkungen wahrgenommen. Daher wurden die höheren synthetisierten Homologe (α-Propyl bis α-Pentyl) im Menschen nicht weiter untersucht [19].

Das α-Trifluoromethylanalogon **28** von Mescalin zeigte im Head-Twitch-Test (charakteristische Aktivität von an 5-HT_{2A}-Rezeptoren wirkenden psychedelischen Phenylalkylaminen in Mäusen) nur etwa 10% der Aktivität von Mescalin [59]. Allerdings ist die Basizität solcher Verbindungen ungeheuer abgeschwächt, so dass eine *In-vivo*-Protonierung bei pH 7.4 und somit die Bindung zum Rezeptor sehr erschwert ist (siehe auch Exkurs Fluor in der Medizinalchemie).



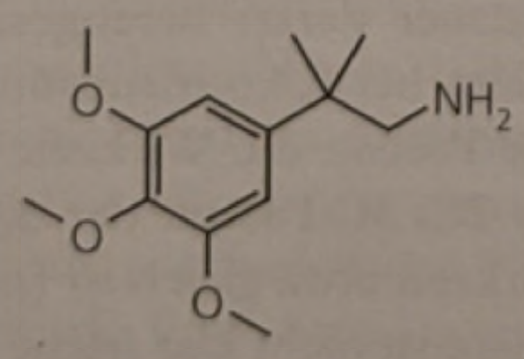
27; AEM

>220mg

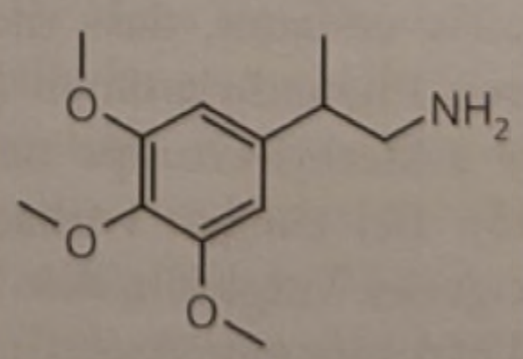


28

In einer Studie von 1963 wurde β,β-Dimethylmescalin (**29**) erwähnt [60], und β-Methylmescalin (**30**) wurde bisher nicht beschrieben.



29



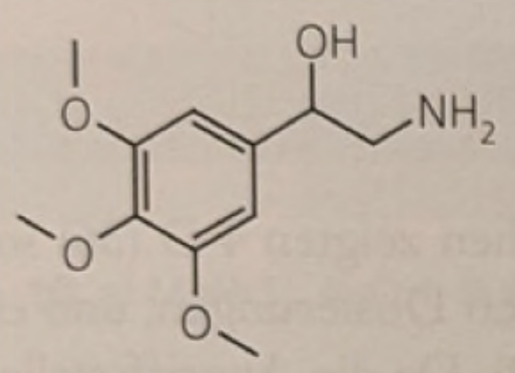
30

8.4.4. Heteroatome an/in der Seitenkette von Mescalin

Mescalin (**1**) konnte durch Dopamin-β-oxidase zu β-Hydroxymescalin (**31**) umgesetzt werden [61], und in Mäusen führte β-Hydroxymescalin (**31**) im Gegensatz zu Mescalin (**1**) zu Gedämpftheit [62]. Die physiologische Verteilung in Rattenhirn, -leber und plasma sowie das Verhalten (*Conditioned Avoidance Response*) durch **31** wurde 1974 von *Cohen*, *Fischer* und *Vogel* beschrieben [63].

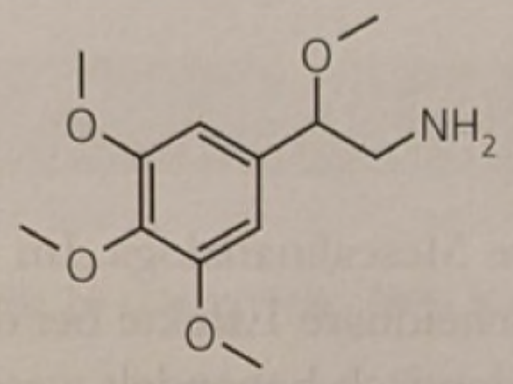
Bei einer Dosierung von bis zu 200mg zeigte β-Methoxymescalin (BOM; **32**) im Menschen keine nennenswerten Veränderungen im Bewusstsein, lediglich Hinweise auf eine schwache zentrale Aktivität waren vorhanden [19].

β-Fluoromescalin (**33**) wurde auf den Metabolismus sowie den Einfluss auf die Dormanz (Diapause; Entwicklungsverzögerung) in Insekten geprüft [64].



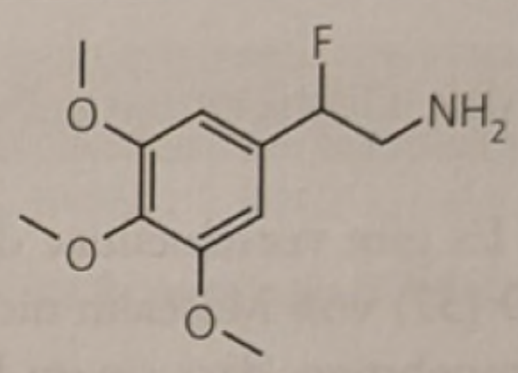
31

β-Hydroxymescalin



32

BOM

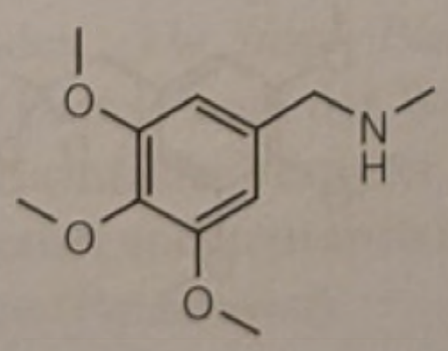


33

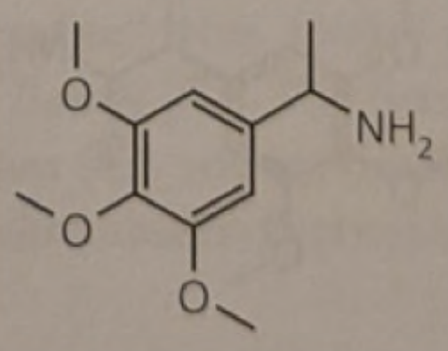
β-Fluoromescalin

8.4.5. Variation der Amino-Position in Mescalin

In den frühen Arbeiten zur Strukturaufklärung von Mescalin (**1**) im Jahre 1901 schlug *Heffter* die Struktur **18** vor [65]. Vier Jahre später widerlegten *Heffter* und *Cappelmann* mit der Synthese von **18** (und Beweisführung durch chemische Umwandlung) diesen Vorschlag selber, ohne jedoch die richtige chemische Struktur für Mescalin gefunden zu haben [66]. Erst die strukturelle Beweisführung durch *Ernst Späth* im Jahre 1919 lieferte die richtige Strukturformel für Mescalin (**1**; für den detaillierten Hergang siehe Kapitel 8.4.1.4). In seiner ausführlichen Arbeit sind dazu die isomeren Verbindungen **19** und Mescalin (**1**) hergestellt worden, und durch Charakterisierung und Vergleich mit natürlichem, isolierten Mescalin war die Beweisführung schließlich gegeben [35].

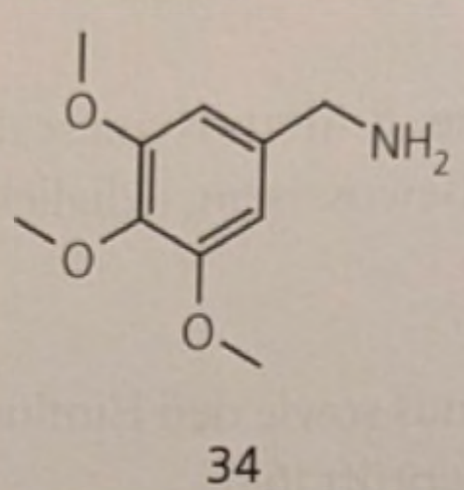


18

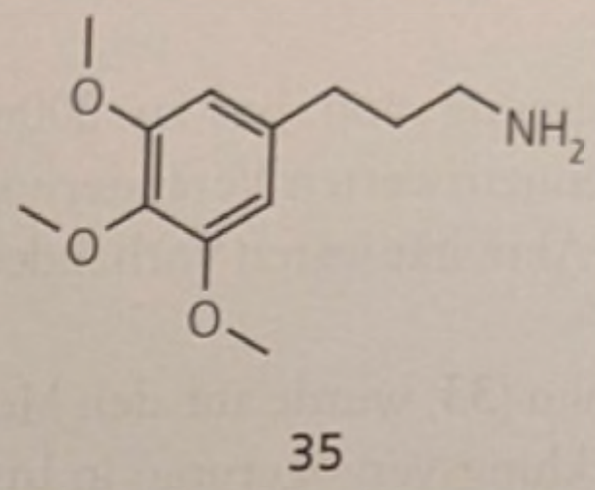


19

Die drei Derivate **18** und **34-35** wurden 1956 von *Benington*, *Morin* und *Clark* synthetisiert [67]. Das Benzylderivat **34** wurde innerhalb einer Reihe von vielen anderen Benzylaminen auf die Interaktion mit der Monoaminoxidase (MAO) geprüft [68], und das γ-Phenylpropylaminderivat **35** erwies sich in manchen Aspekten als vergleichbar mit Mescalin (Deaminierung durch Kaninchenleber, jedoch nicht durch menschliche Leber) [12].



34

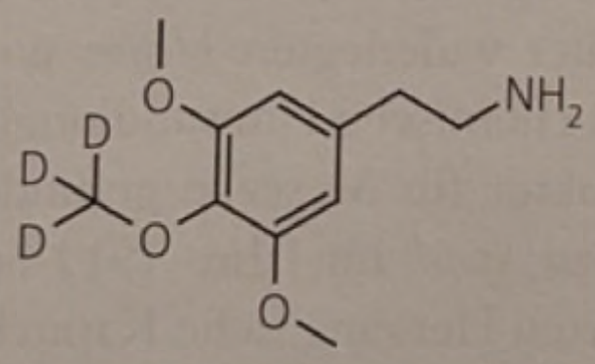


35

8.4.6. Deuterierung von Mescalin

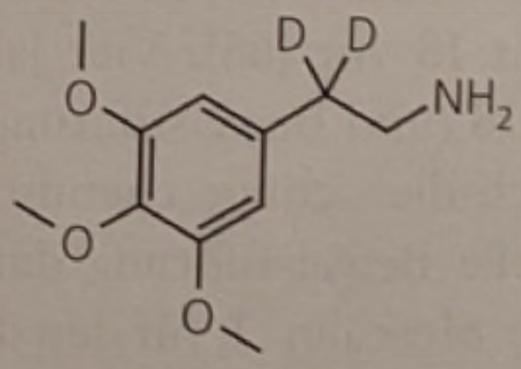
Es gibt verschiedene deuterierte Mescalinanaloga. Im Menschen zeigten 4-D (**36**) sowie β-D (**37**) von Mescalin nichtunterscheidbare Effekte bei denselben Dosierungen, und es ist anzunehmen, dass sie im Körper identisch behandelt werden [19]. Da die Angriffsstelle für den Metabolismus von Phenethylaminen oft in der α-Position zum Stickstoff liegt, könnte man zumindest bei α,β-D (DIDI; **38**) [69] oder bei α-D (**8**) [69] einen in Kraft tretenden kinetischen Isotopeneffekt erwarten, so dass die beiden Substanzen mit einem oder zwei Deuteriumatomen in der α-Position weniger schnell metabolisiert werden und somit eine etwas geringere Dosierung benötigen, um psychoaktiv zu sein (Synthese siehe Abb. 10).

Die Einnahme von 250mg α,β-D (**38**; Anm.: theoretisch 4 Stereoisomere möglich) zeigten einer äquivalenten Dosis Mescalin (**1**) vergleichbare Effekte, und die Versuchsperson



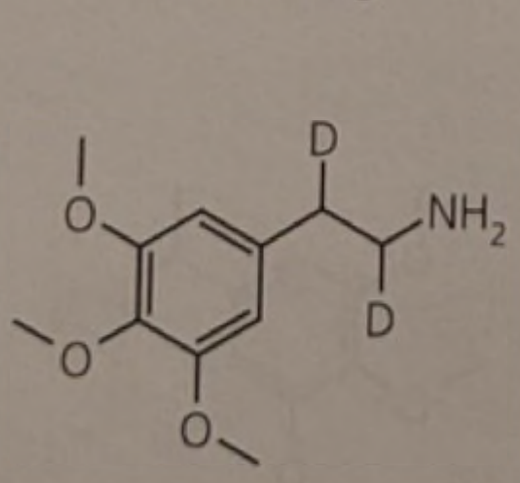
36; 4-D

180-360mg

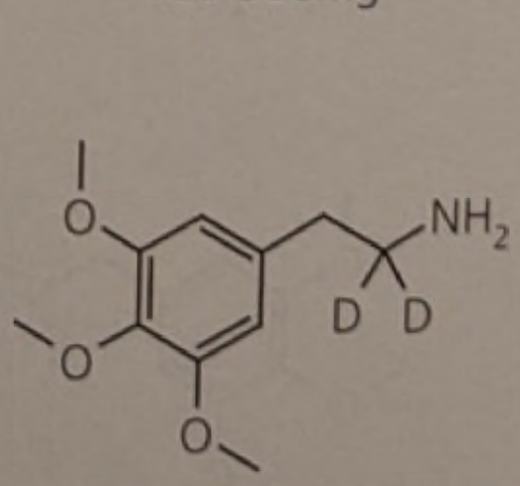


37; β-D

180-360mg



38; α,β-D



8; α-D

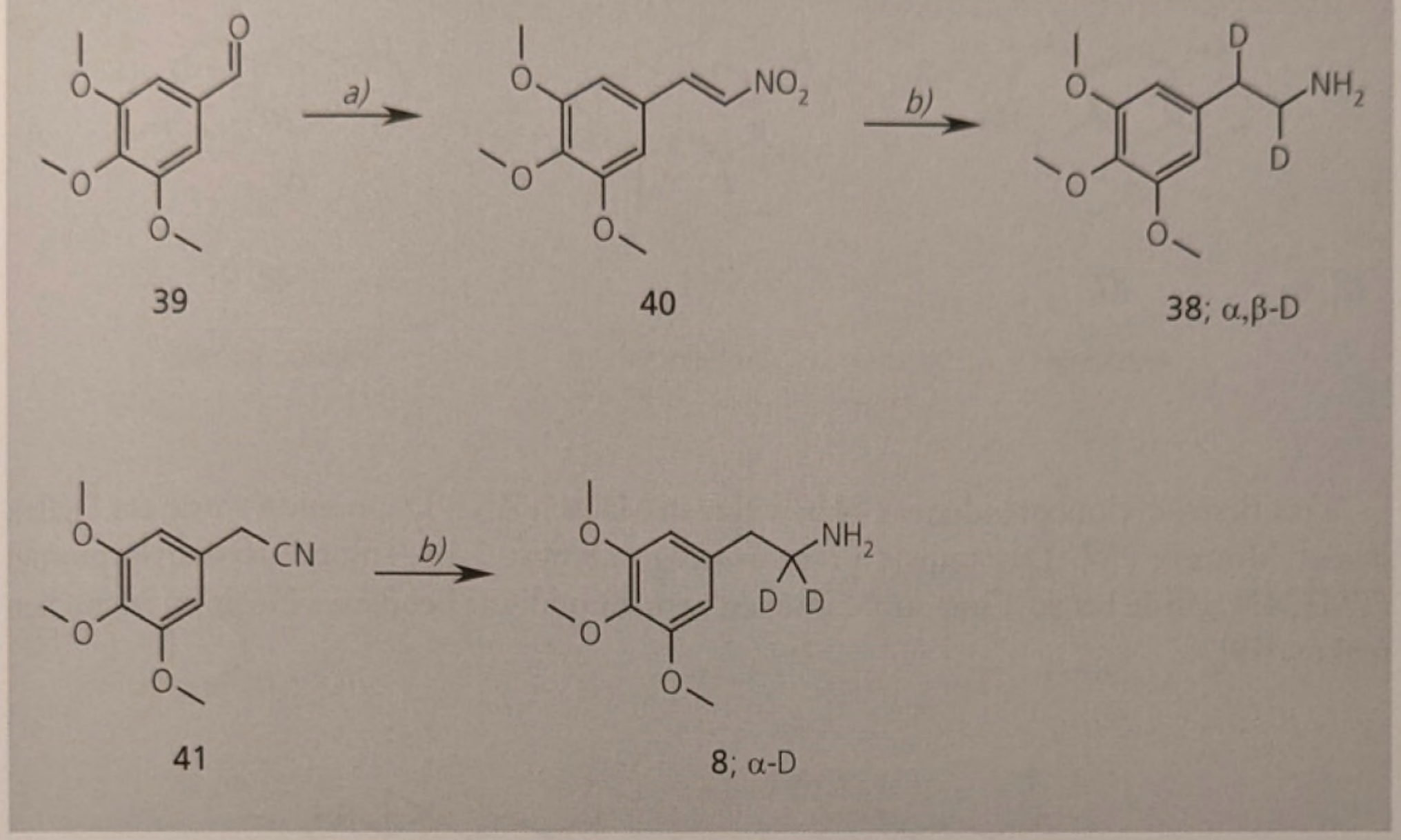
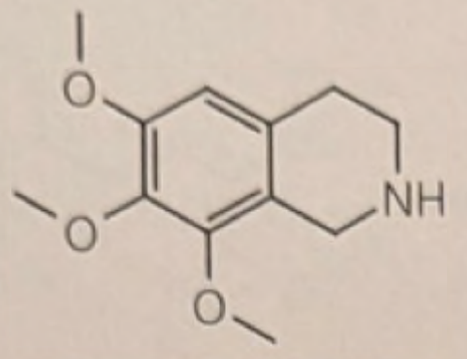


Abb. 10. a) $MeNO_2$, AcOH, $BuNH_2$; 73%. b) $LiAlD_4$, THF; 79% für **38**; 28% für **8**, jeweils als HCl Salz.

erwähnte ein etwas schnelleres Eintreten der Wirkung [70]. Das bisdeuterierte Derivat α-D (**8**) erwies sich bei einer Dosierung von 230mg als gleich wirksam wie eine stattliche Dosis von rund 320mg Mescalin (identische Person) [70]. Dieser erste Hinweis einer Wirkungssteigerung um rund $^1/_3$ könnte den Ergebnissen aus Studien zum Metabolismus über Mescalin (**1**) im Menschen entsprechen. *Charalampous* et al. zeigten, dass zumindest knapp $^1/_3$ der oral eingenommenen Menge Mescalin (**1**) als 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure (**2**) im menschlichen Urin ausgeschieden wird, dies durch die Interaktion mit Aminoxidase [9]: 55-60% wurden als unverändertes Mescalin ausgeschieden (siehe Kapitel 8.4.1.2).

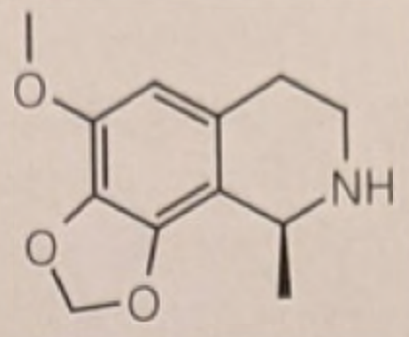
8.4.7. Rigide Analoga von Mescalin

Es gibt eine Vielzahl von rigiden Mescalinanaloga: Die Natur beherbergt eine ganze Reihe von Substanzen, die das Grundgerüst von Mescalin tragen oder mit diesem verwandt sind. Es sei z. B. auf die vielen Tetrahydroisochinoline verwiesen. Es soll hier nicht weiter auf diese faszinierenden und vielfältigen Schöpfungen der Natur eingegangen werden, jedoch kann der wertvolle Index „*The Simple Plant Isoquinolines*“ von *Shulgin* und *Perry* wärmstens empfohlen werden [71] sowie auch das Werk von *Bentley* [72]. Die Strukturen **11** und **42**-**43** sind repräsentative und einfache Vertreter. Anhalinin (**42**) sowie Anhalonin (**11**) kommen in diversen Kakteen vor, unter anderem auch im mescalinhaltigen Peyotekaktus, Hydrocortarnin (**43**) in Mohngewächsen (*Papaveraceae*).



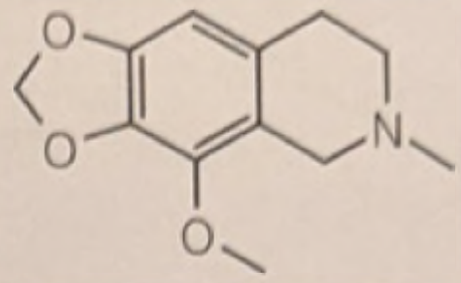
42

Anhalinin



11

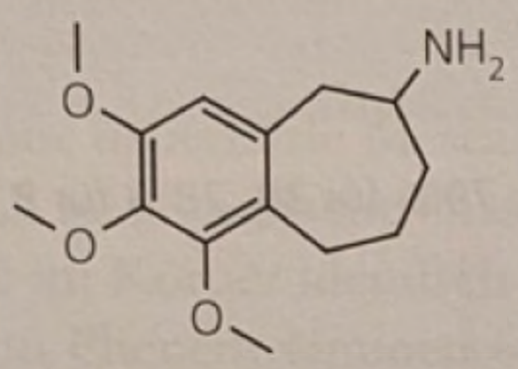
Anhalonin



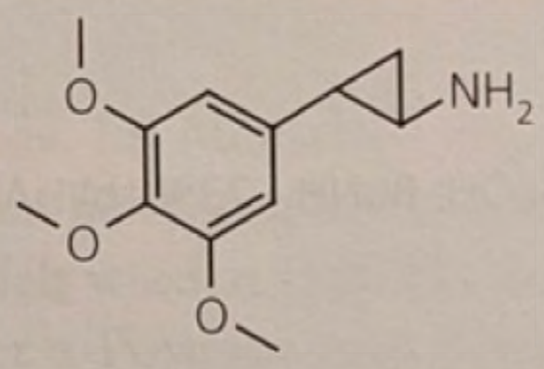
43

Hydrocotarnin

Das Benzocycloheptanderivat **44** bewirkte in Mäusen ZNS-Depression sowie ein Defizit in der Motorik [73]. Das tranylcyprominanaloge Derivat 3,4,5-Trimethoxytranylcypromin (TMT, **45**) wurde bis zu 13mg im Menschen geprüft und war bei dieser Dosis im Menschen inaktiv [19].



44



45

TMT

Das Rigidisieren der MeO-Gruppen in 2,4,5- sowie auch in 2,4,6-trisubstituierten Phenethylaminen wie **10** und **46** führte *in vitro* wie auch *in vivo* zu potenten Substanzen (z.B. Strukturen **47** und **48**, siehe auch Kapitel 8.5.27.2 und 8.6.3) [74-76]. Die Affinität konnte erhalten oder gar deutlich gesteigert werden (für die komplett aromatisierten DFLY-Verbindungen siehe Kapitel 8.5.27.2), und die *In-vivo*-Potenz war teils massiv gesteigert (Drug-Discrimination-Studien). Angetrieben durch diesen Fakt erprobte die Gruppe von *Nichols* diese strukturelle Modifikation ebenfalls an der Struktur von Mescalin (**1**) [8]. Es zeichnete sich jedoch ab, dass dieses Einbinden der MeO-Gruppen in rigide Dihydrofuranringe wie in den Substanzen **49** und **50** bei Mescalin (**1**) zu inaktiven Substanzen führt (Abb. 11). Die Affinitäten zu dem 5-HT_{2A}-Rezeptor blieben im Vergleich zu Mescalin (**1**) nahezu erhalten. In den Drug-Discrimination-Studien an Ratten vermochten die beiden Analoga Flyscalin (**49**) und Hemi-Flyscalin (**50**) jedoch nur noch partiell für LSD zu substituieren, was sie von Mescalin (**1**) unterscheidet.

Das Messen der funktionellen Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigte schließlich, dass die rigiden Mescalinanaloga Flyscalin (**49**) und Hemi-Flyscalin (**50**) partielle Agonisten sind [8]. Im Kontrast zu den 2,5-dimethoxysubstituierten Phenethylaminen müssen demnach in den mescalinanalogen Substanzen die beiden MeO-Gruppen in der 3- und 5-Position wahrscheinlich konformationell mobil sein oder *out-of-plane*-Orientierungen adoptieren können, um eine Aktivierung des Rezeptors zu ermöglichen [8].

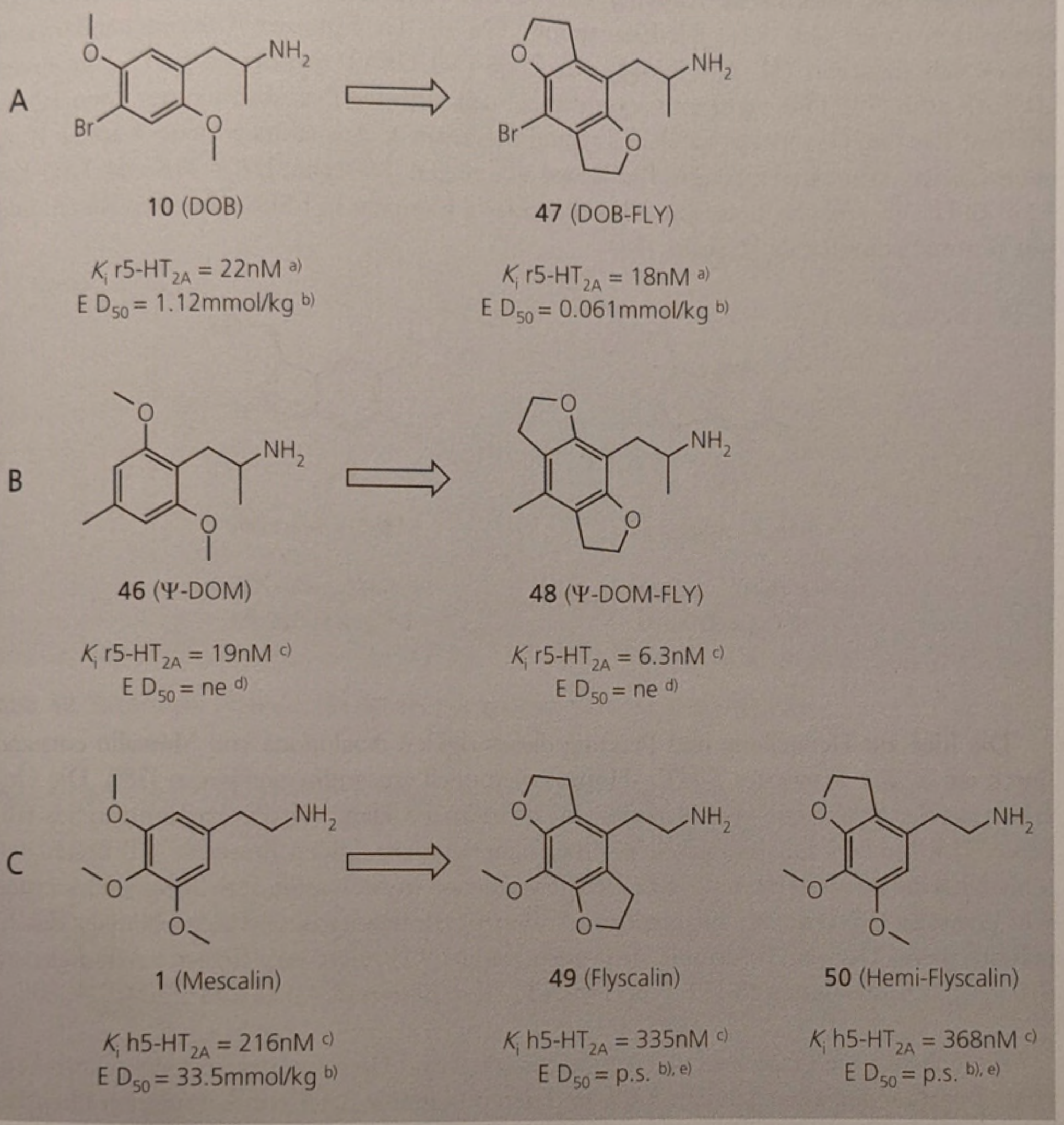
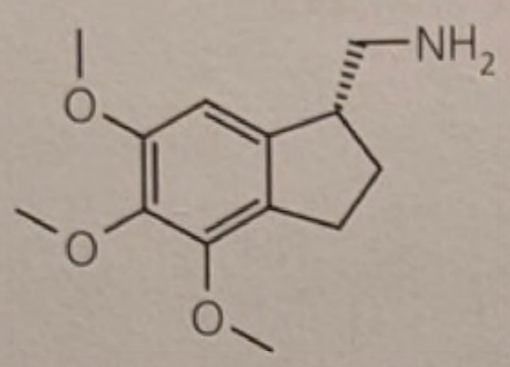


Abb. 11. Während bei den 2,4,5- sowie 2,4,6-trisubstituierten Phenethylaminen durch Rigidisieren der MeO-Gruppen ein Erhalt oder Steigerung der Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor sowie der ED_{50} in Drug-Discrimination-Studien erreicht wurde (**A** und **B**), griff diese Modifikation bei der 3,4,5-Serie nicht (**C**): Ein mäßiger Affinitätsverlust sowie das Versagen der Generalisierung in der Drug Diskrimination war die Folge. a) [^{3}H]Ketanserin markiert; b) Drug-Discrimination in LSD-trainierten Ratten; c) [^{125}I]-DOI markiert; d) nicht ermittelt; e) nur partielle Substitution.

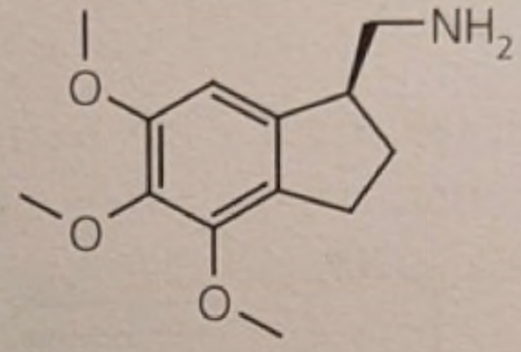
Die früheren Arbeiten an Indanylalkylaminen [77] (siehe auch Kapitel 8.5.27) wurden im Jahre 2006 am Mescalingerüst erweitert [78]. Das seitenkettenrigide racemische Jimscalin (**51**, K_i= 130nM; EC_{50}= 6100nM) zeigte eine dreimal erhöhte Affinität zum [^{125}I]DOI markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor sowie eine doppelt so starke Stimulierung der Phosphoinositol-Akkumulierung als Mescalin (**1**; K_i= 360nM; EC_{50}= 11300nM). Der Name Jimscalin rührt daher, dass *Jim Chambers* die erste Person war, welche diese Substanz herstellte [22]. Die Affinität zum [^{125}I]DOI markierten r5-HT_{2C}-Rezeptor war ebenfalls gesteigert (K_i= 60nM

vs. 380nM). Die intrinsische Aktivität von **51** war vergleichbar mit der von Mescalin (**1**). Schließlich erwies sich das (-)-*R*-Enantiomer **51a** als das Eutomer. Überraschenderweise erwies sich Jimscalin (**51**, K_i= 37nM) am [^{3}H]8-OH-DPAT markierten 5-HT$_{1A}$-Rezeptor als hoch affin [79]. Dies steht im Gegensatz zu den einfachen trisubstituierten Phenylalkylaminen, die (im Gegensatz zu den Tryptaminderivaten; Ausnahmen siehe Kapitel 10.1) nahezu keine Affinitäten zu dieser Bindungsstelle zeigen (Mescalin; **1**, K_i= 2947nM. LSD K_i= 1.1nM)! Das racemische Jimscalin (**51**) substituierte komplett in LSD-trainierten Ratten und war fünfmal potenter als Mescalin (**1**).



51a; (-)-*R*-Jimscalin

K_i r5-HT$_{2A}$ = 69nM
E C_{50} = 3200nM



51b; (+)-*S*-Jimscalin

K_i r5-HT$_{2A}$ = 1120nM
E C_{50} > 50000nM

Die Idee zur Herstellung und Prüfung dieses rigiden Analogons von Mescalin entstand durch ein *in silico* aktiviertes 5-HT$_{2A}$-Homologiemodell (zusammengefasst in [78]). Die Orientierung der Seitenkette von Mescalin war nicht im Einklang mit Beobachtungen aus früheren SAR-Studien. Die biologischen Untersuchungen am rigiden Jimscalin (**51**) bestätigten schließlich die aus dem Homologiemodell gewonnenen Voraussagen. Eine Ringverkleinerung von Jimscalin (**51**) hin zum entsprechenden Benzocyclobutenanalog wurde ebenfalls durchgeführt; dieses Derivat (Tomscalin, siehe auch Kapitel 9.1) zeigte vergleichbare Affinitäten zu den [^{125}I]DOI markierten r5-HT$_{2A}$- und r5-HT$_{2C}$-Rezeptoren (K_i= 111 und 56nM) [79, 80].

Es stellt sich die Frage nach der Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zwischen den 3,4,5- und den potenteren 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen. Leider liegen bis anhin nur wenige Versuche vor, die dieser Frage nachgehen. Zumindest gibt es Hinweise aus ortsgerichteten Mutagenese-Studien am 5-HT$_{2A}$-Rezeptor, gemäß denen die Bindungsorientierung der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine verschieden zu derjenigen der 2,4,5-Serie ist [22] (siehe auch 8.4.11 und Tabelle 5 zu den Vergleichen der *In-vivo*-Potenz).

8.4.8. Mescalinanaloga: Alkoxymodifikationen im Arylteil

Da es mehrere Subklassen der Alkoxyanaloga von Mescalin (**1**) gibt, verschafft man sich am besten einen Überblick in der folgenden Abb. 12. Ausgehend von Mescalin (**1**) sind die verschiedenen Alkylierungen an den *O*-Atomen gezeigt; bei Mehrfachalkylierungen sind die Alkylreste (R) jeweils identisch. Die *Nomenklatur* der Alkoxyanaloga von Mescalin (**1**) kann wie folgt abgeleitet werden (Abb. 13).

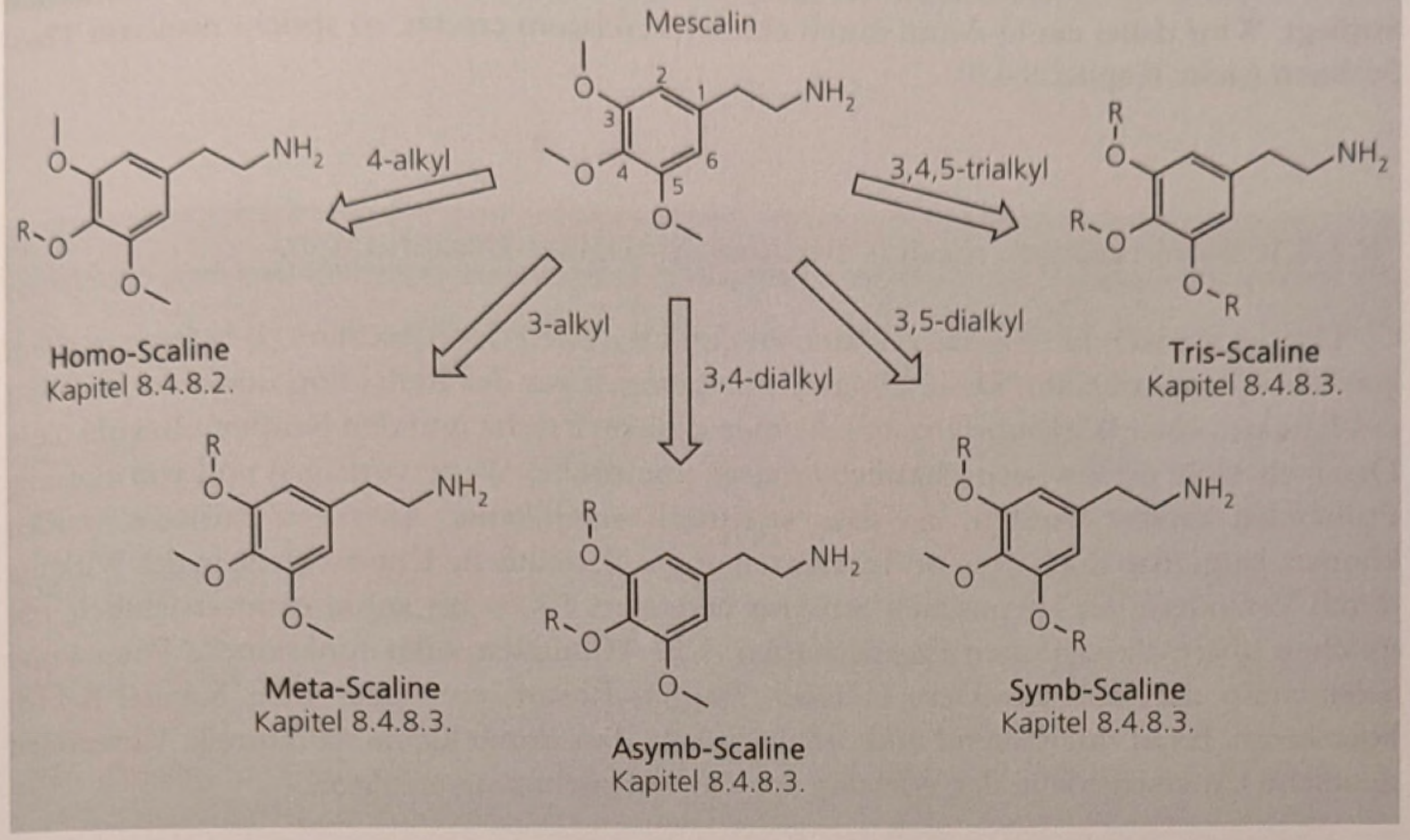


Abb. 12. Strukturelle Übersicht der Alkoxyanaloga und -Homologa von Mescalin

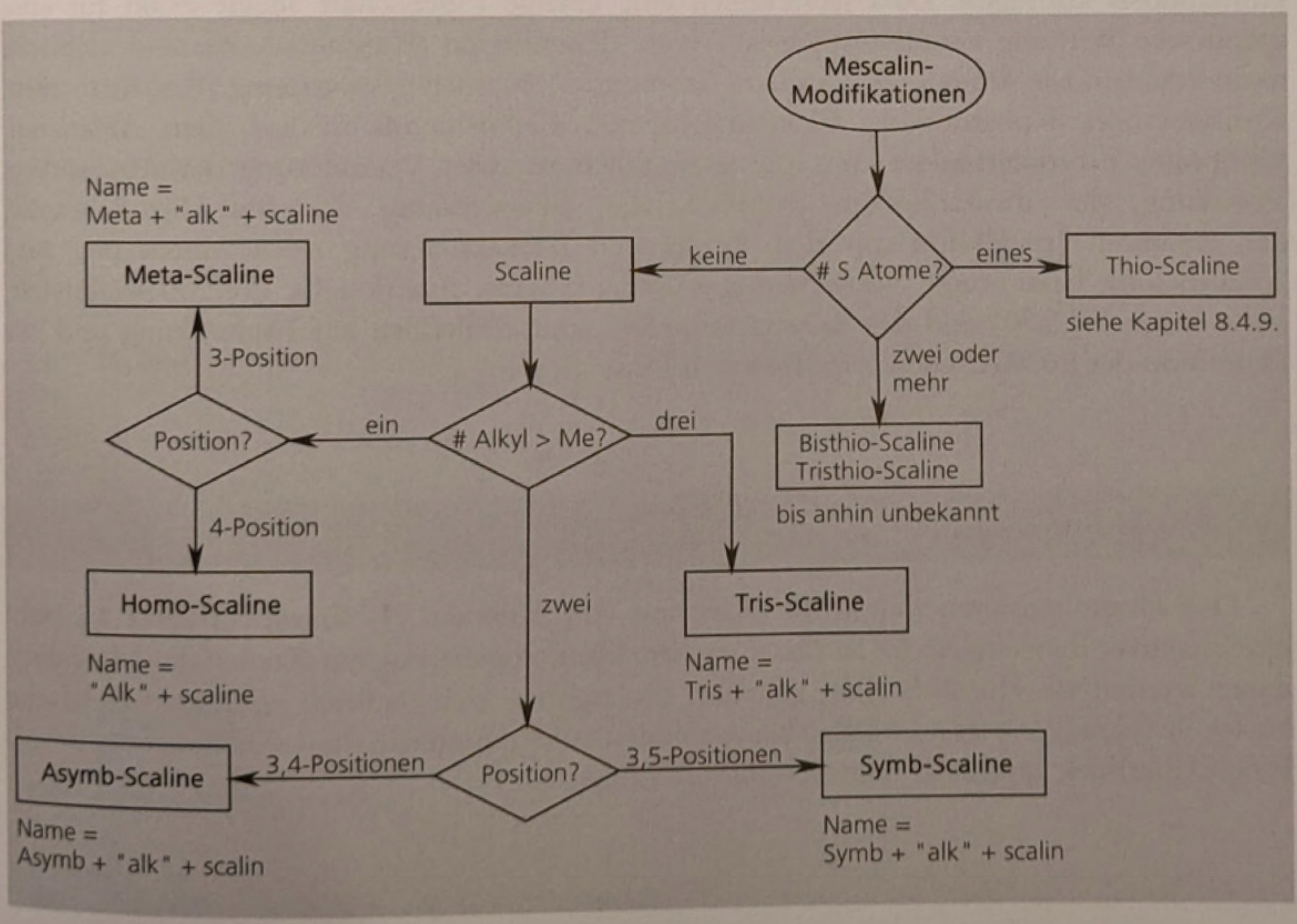


Abb. 13. Bildung der Nomenklatur von Mescalinderivaten. "alk": ethyl= e; propyl= pro; isopropyl= isopro; butyl= bu etc.

Man spricht von Scalinen, wenn ein Phenethylamin mit einer 3,4,5-Trialkoxysubstitution vorliegt. Wird dabei ein *O*-Atom durch ein Schwefelatom ersetzt, so spricht man von Thio-Scalinen (siehe Kapitel 8.4.9).

8.4.8.1. Bemerkungen zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

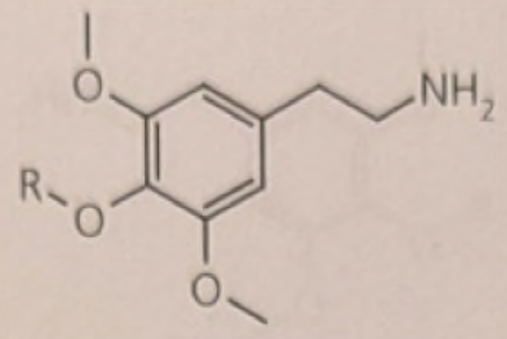
Die Suche nach biologischen Daten zu den Derivaten des Mescalins (**1**) liefert vor allem *qualitative* Human-Daten. Diese „Werte" entsprangen aus der Reflektion und Interpretation des Effektes einer Wirksubstanz auf die menschliche Psyche und den Körper. Obwohl diese Daten als nicht exaktwissenschaftlich erfasste (metrische) Werte vorliegen und von zuwenig Probanden erfasst wurden, als dass statistisch signifikante Aussagen gemacht werden können, kann man doch gewisse Tendenzen und z. T. deutliche Unterschiede in der Wirkung durch Verändern der chemischen Struktur erkennen. Es ist bis anhin nicht ersichtlich, mit welchen pharmakologischen Eigenschaften (z.B. Affinitäten, oder funktionelle Potenz und Selektivität) die Wirkcharaktere (*Visuals*, *Imagery*, *Fantasy*, etc. siehe auch Kapitel 8.5.18) korrelieren. Es ist faszinierend und offensichtlich, dass durch kleine strukturelle Variationen deutliche Unterschiede in der Wirkung auf die Wahrnehmung erfolgen.

Es darf zwar die Korrelation zwischen zweien oder mehreren Deskriptoren gezeichnet werden. Beispielsweise könnte man die Lipophilie des 4-Substituenten gegen die Humandosis auftragen. Dass letztendlich eine einzige Eigenschaft alleine exakt für eine spezifische Wirkung verantwortlich ist, ist zu dementieren (Kausalität). Es sind vielmehr multidimensionale Effekte (z.B. molare Refraktion, räumliche Anordnung [Konformation, Konfiguration, Konstitution], Elektronegativität, Elektronendichte auf dem Aromaten, Lipophilie, Protonierbarkeit etc.), die letztendlich zu einer Veränderung der Absorption, Verteilung, der metabolischen Stabilität, der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, der gesamten Interaktion mit den Rezeptoren (Desaktivierung oder Aktivierung und Ankurbelung bestimmter *Second-Messenger*-Pfade, Thema funktionelle Potenz/Selektivität, siehe Kapitel 8.5.20) und des Rezeptorenprofils und schließlich zur Endwirkung und zur Definition der im Menschen erforderlichen Dosis führen.

8.4.8.2. Homo-Scaline

Das Homologisieren der 4-MeO-Gruppe von Mescalin (**1**) führte zu einer Vielzahl psychoaktiver Substanzen. Es ist die einfachste Homologisierung am Arylteil des Mescalins; daher werden sie Homo-Scaline genannt. Es ergeben sich dadurch achsensymmetrische Moleküle (vorausgesetzt, es werden keine chiralen Substituenten in die 4-Position eingeführt). Einen Überblick verschafft man sich mittels Tabelle 1.

Tabelle 1. Übersicht Homo-Scaline: 4-Alkoxy-3,5-dimethoxyphenethylamine.



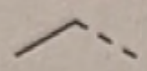
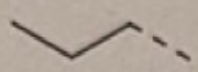
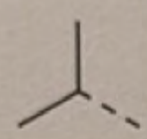
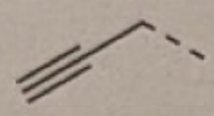
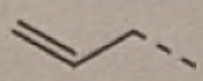
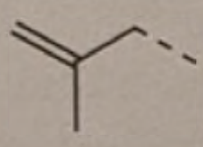
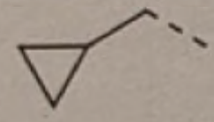
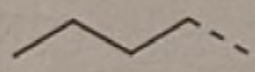
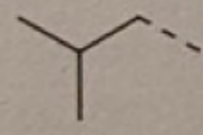
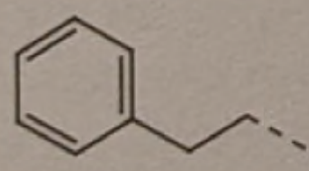
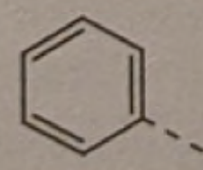
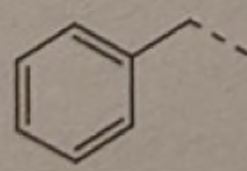
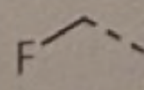
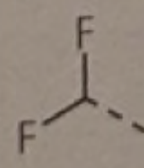
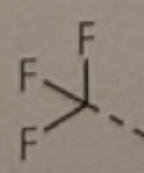
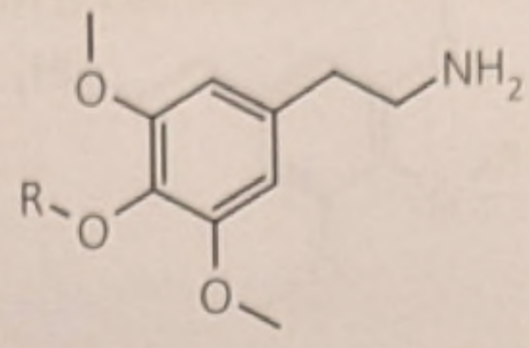
Nr.	Name	R	M.U.[a)]	Dosis[b)]	Dauer
1	M; Mescalin	H_3C-	1	180–360mg	10–12h
36	4-D	D_3C-	1	180–360mg	10–12h
15	E; Escalin		6	40–60mg	10–12h
52	P; Proscalin		7	30–60mg	10–12h
16	IP; Isoproscalin		5	40–80mg	10–16h
53	Propinyl		<4	≥80mg	8–12h
54	AL; Allylescalin		10	20–35mg	8–12h
55	MAL; Methallylescalin		6	40–65mg	12–16h
56	CPM; Cyclopropylmescalin		5	60–80mg	12–18h
57	B; Buscalin[e)]		<2	>150mg	einige h
58	IB; Isobuscalin		4	60–100mg	10–14h
59	PE; Phenescalin		<2	>150mg	?
60	PH; Phescalin[d)]				
61	BZ; Benzscalin[e)]				
62	FM; Fluoromescalin[d)]				
63	DFM; Difluoromescalin		4	50–100mg	12–18h
64	TFM; Trifluoromescalin		10	15–40mg	14–24h

Tabelle 1. Übersicht Homo-Scaline: 4-Alkoxy-3,5-dimethoxyphenethylamine. (Fortsetzung)



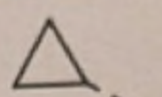
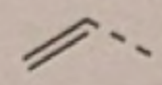
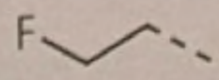
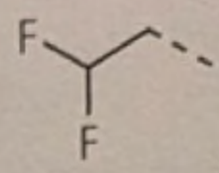
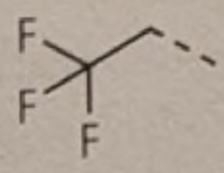
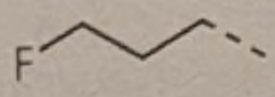
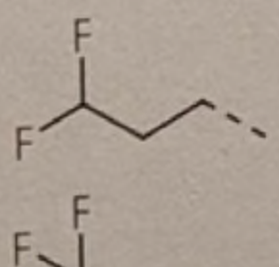
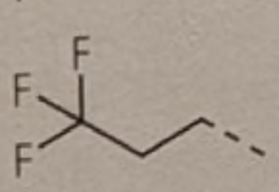
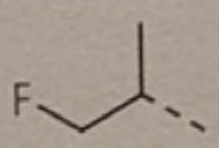
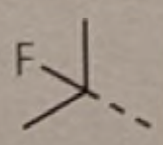
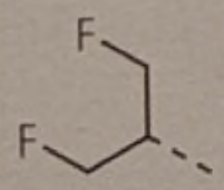
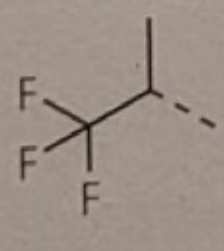
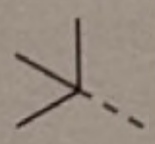
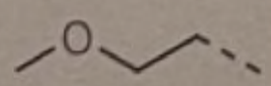
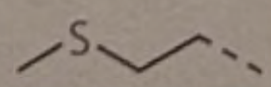
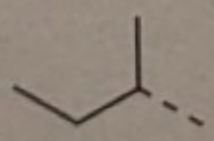
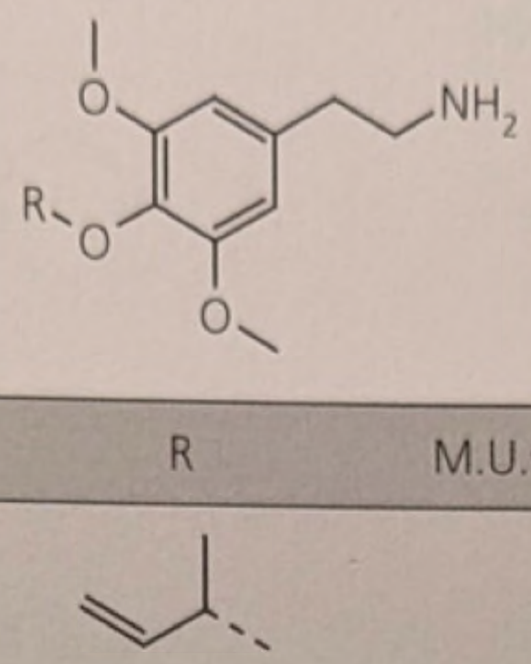
Nr.	Name	R	M.U.[a)]	Dosis[b)]	Dauer
65	CP; Cycloproscalin		<5	60mg oder mehr	~6h
66	V; Viscalin[d)]				
67	FE; Fluoroescalin		<4	75mg oder mehr	~6h
68	DFE; Difluoroescalin		5	40–80mg	6–12h
69	TFE; Trifluoroescalin		6	35–65mg	12–18h
70	FP; Fluoroproscalin		2.5	60–150mg	3–5h
71	DFP; Difluoroproscalin[c)]				
72	TFP; Trifluoroproscalin			>33mg	?
73	FIP; Fluoroisoproscalin[c)]				
74	FIP-2, Fluoroisoproscalin-2[c)]				
75	DFIP; Difluoroisoproscalin				
76	TFIP; Trifluoroisoproscalin[c)]				
77	TBU; tert-Buscalin[c)]				
78	MeOEtO[c)]				
79	MeSEtO[c)]				
80	SBU; sec-Buscalin[c)]				

Tabelle 1. Übersicht Homo-Scaline: 4-Alkoxy-3,5-dimethoxyphenethylamine. (Fortsetzung)



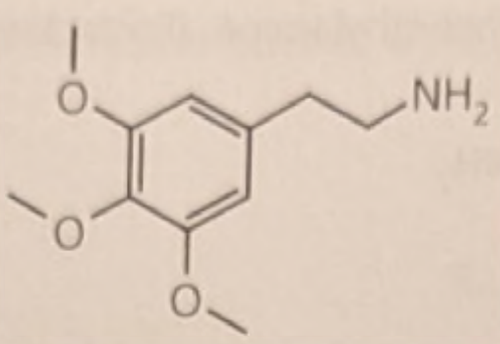
Nr.	Name	R	M.U.[a)]	Dosis[b)]	Dauer
81	MAL-2[c)]				

a) Der Quotient aus einer mittleren Dosis Mescalin (300mg) und einer mittleren Dosis der Vergleichssubstanz wird als Mescaline Unit (M.U.) bezeichnet. b) Als Hydrochloride. c) bis dato unbekannte Substanz. d) nur als Sulfat isolierbar. e) Patentiert im Jahre 1931, für die Verwendung zu therapeutischen Zwecken [81, 82].

Bei der geradkettigen Homologisierung in der 4-Position nimmt mit zunehmender Kettenlänge auch die Potenz zu, zumindest bis Propoxy. Buscalin (B, **57**) ist deutlich schwächer als seine Vorreiter Escalin (E, **15**) und Proscalin (P, **52**) [19, 83, 84]; seine Wirkung und Dauer konnte bis zu einer Dosierung von 150mg nicht klar definiert werden [19]. Die Art der Wirkung verändert sich bei der Homologisierung ebenfalls. Buscalin (**57**) wurde bereits 1931 zwecks therapeutischer Verwendung patentiert [81].

Interessanterweise vermochte Escalin (**15**) im Gegensatz zu Mescalin (**1**, ED_{50}= 33.5µmol/kg) in LSD-trainierten Ratten nicht zu substituieren [8]. Bis zu diesen Untersuchungen waren falsch-Negative innerhalb von Psychedelika-Analoga in den Drug-Discrimination-Studien unbekannt. Diese Resultate stehen im Kontrast zu den Erkenntnissen aus der Wirkung im Menschen, wo Escalin (**15**) deutlich potenter ist. Die Affinität von Escalin (**15**, K_i= 215.6nM) war im Vergleich zu Mescalin (**1**, K_i= 551.0nM) an [^{125}I]DOI markierten h5-HT_{2A}-Rezeptoren nur etwa zweifach erhöht. Das Messen der relativen Efficacy der Phosphoinositidhydrolyse zeigte für Escalin (**15**) und Mescalin (**1**) nahezu identische E_{max} Werte, beide waren volle Agonisten (beide EC_{50}= 4µM). Möglicherweise könnte die erhöhte Hydrophobizität die 6–8-mal höhere klinische Potenz erklären [8]. Escalin (**15**, EC_{50}= 2µM) weist aber auch eine volle *Efficacy* am 5-HT_{2C}-Rezeptor auf, die signifikant höher war als die von Mescalin (**1**, EC_{50}= 24µM), zumindest an Rezeptoren der Ratte. Es wurde theoretisiert, dass durch die erhöhte Intensität von Escalin (**15**) am 5-HT_{2C}-Rezeptor möglicherweise ein interozeptiver Reiz die stimulierenden Eigenschaften des 5-HT_{2A}-Rezeptor maskieren könnten [8].

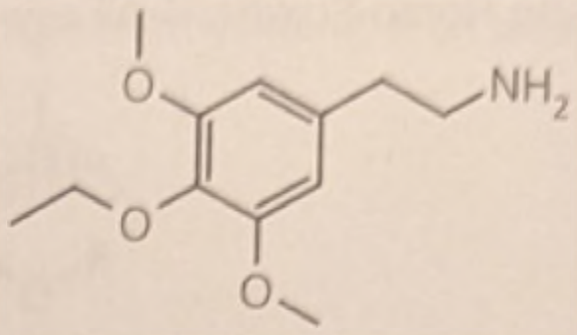
Es gilt noch zu bedenken, dass Phenylalkylamine allgemein nicht die vielfach beschriebene Rezeptorselektivität aufweisen, und andere Rezeptorsysteme signifikant zur Wirkung beitragen könnten [23].



1; Mescalin; M

180-360mg
10-12h

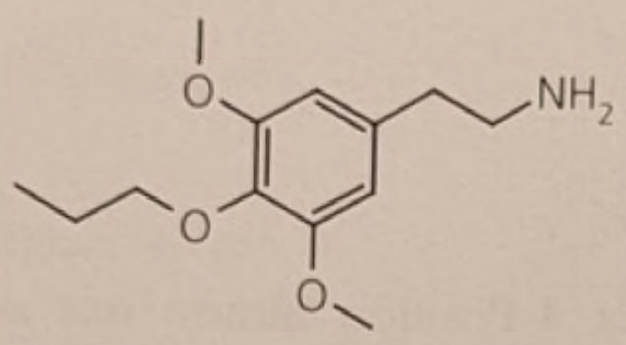
Visuals
Musik:grösstenteils Imagery
Körperliches Unbehagen
Übelkeit



15; Escalin; E

40-60mg
8-12h

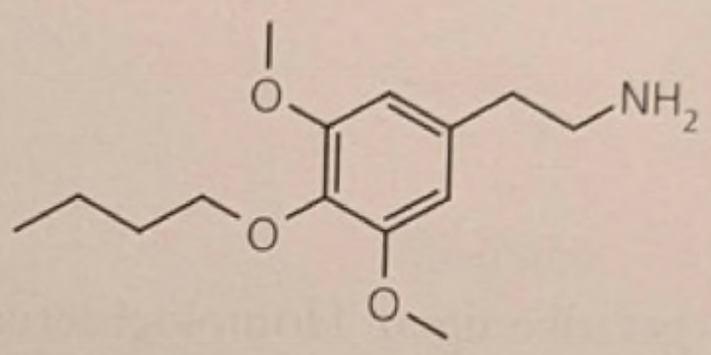
Gute Fantasy, jedoch wenig
visuelle oder akustische Stimulation
körperliches Unbehagen
Folgetage: energielos, Müdigkeit



52; Proscalin; P

30-60mg
8-12h

Keine Anorexie
verstärkte taktile Wahrnehmung
euphorisch
nur wenig Visuals



57; Buscalin; B

>150mg

teilweise körperliches Unbehagen
keine mentalen Veränderungen bis
zur geprüften Dosis

Der Effekt einer Fluorierung der 4-Alkyloxyfunktion wurde von *Trachsel* et al. intensiv untersucht [85, 86]. Das simple Difluorieren der 4-MeO-Gruppe ergibt Difluoromescalin (DFM; Olympia; **63**; Synthese siehe Abb. 14, A). Durch diese Modifikation erhält man eine Substanz, die rund drei- bis viermal potenter als Mescalin ist, gepaart mit einer längeren Wirkzeit (12–18h *vs.* 10–12h). Die Wirkung gleicht in manchen Zügen der von Mescalin. Geräusche und Düfte vermochten CEV (*Closed Eyes Visuals*; *Imagery* und *Fantasy*) zu erzeugen, und auch OEV (*Open Eyes Visuals*) waren deutlich vorhanden. Veränderungen im visuellen Bereich (*Visuals*) schienen etwas stärker ausgeprägt zu sein als mit Mescalin. Als deutliche Nebenwirkung wurde Tremor festgestellt. Speziell erwähnt wurde ein mehrere Tage lang anhaltendes mentales und physisches Frischegefühl.

Die K_i-Werte (Tabelle 2) von DFM (**63**) zeigen eine unwesentlich höhere Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor als Mescalin (**1**). Vermutlich lässt die erhöhte Lipophilie sowie eine mögliche höhere funktionelle Potenz die Substanz im Menschen potenter wirken, oder weitere, bisher unbekannte Targets könnten stärker involviert sein [23].

Trifluoromescalin (TFM; **64**) wurde ebenfalls untersucht [86]. Das Anbinden einer Trifluormethylgruppe an eine phenolische OH-Gruppe gilt als chemische Herausforderung

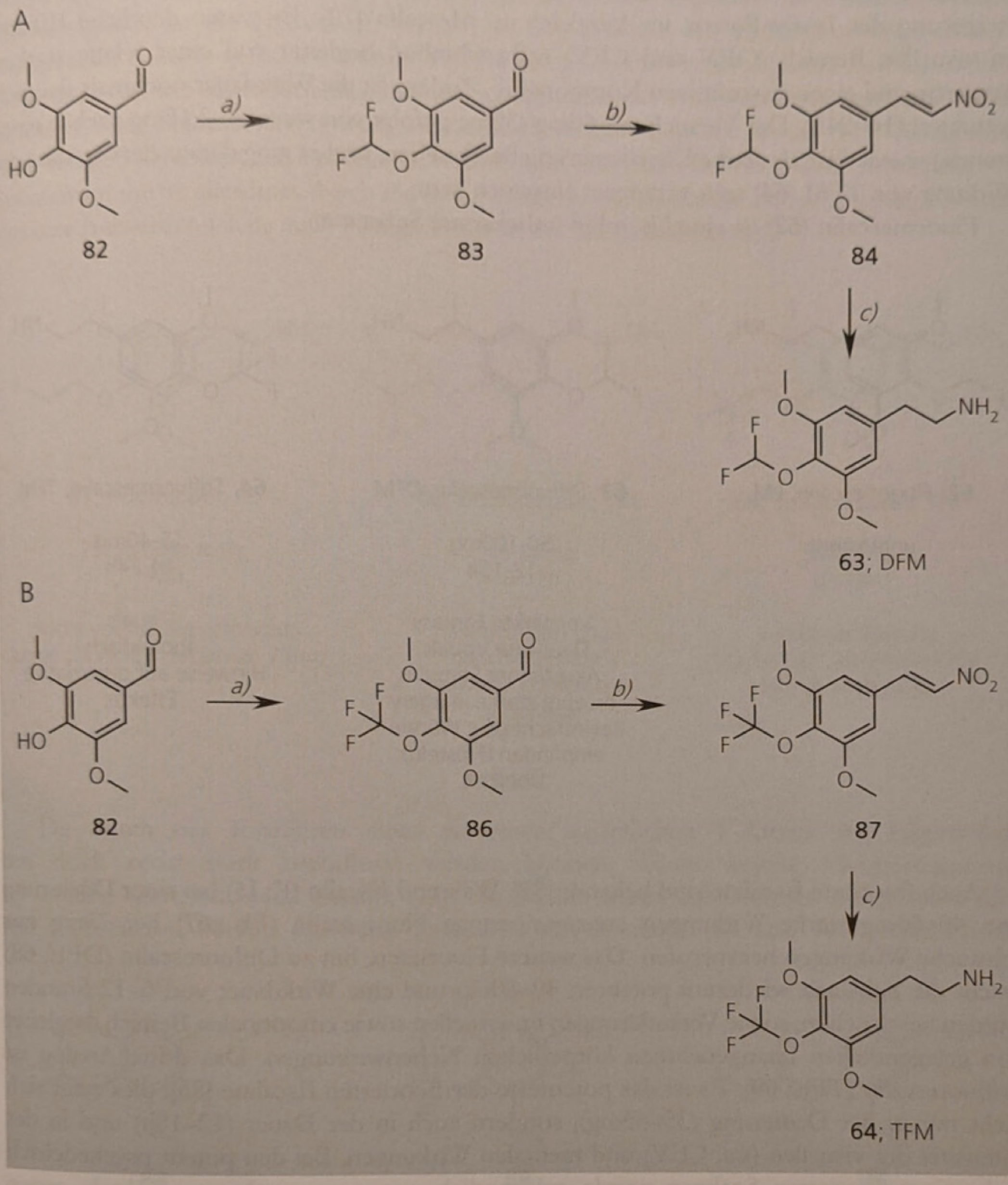
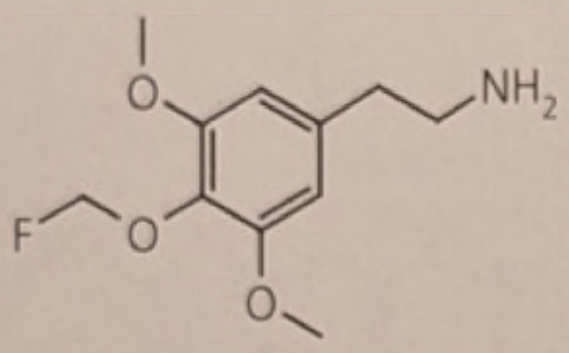


Abb. 14. Syntheseschemen für DFM (**63**) und TFM (**64**). **A**: a) $F_2ClCCOONa$, K_2CO_3, DMF, H_2O, dann HCl aq.; 74%. b) $MeNO_2$, AcOH, $BuNH_2$; 80%. c) AlH_3, THF; 57% als HCl-Salz. **B**: a) *S*-Trifluormethyldibenzothiophen Trifluoromethansulfonat (**85**), K_2CO_3, DMF; 16%. b) $MeNO_2$, AcOH, $BuNH_2$; 85%. c) AlH_3, THF; 82% als HCl-Salz.

und gelingt nur unter sehr erschwerten Bedingungen. Während üblicherweise sehr drastische Bedingungen gewählt werden müssen, lieferte jedoch das relativ neue CF_3-Transferreagens **85** den gewünschten Umsatz. So konnte denn auch das TFM (**64**) hergestellt werden (Abb. 14, B) [86].

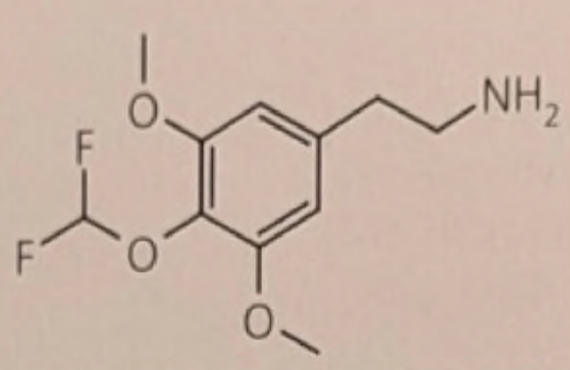
Verschiedene Versuche mit 21mg, 44mg sowie 60mg TFM (**64**) zeigen eine weitere Steigerung der *In-vivo*-Potenz im Vergleich zu Mescalin [70]: Es waren deutliche Effekte im visuellen Bereich (OEV und CEV) wahrnehmbar, begleitet von einer relativ starken Anorexie und einer dissoziativen Komponente. Zudem ist die Wirkdauer nochmals deutlich gesteigert (14–24h). Der Versuch mit 60mg (30mg gefolgt von weiteren 2·15mg nach je einer Stunde) wurde klar als starke Überdosierung beschrieben, und es ging daraus hervor, dass die Wirkung von TFM (**64**) sehr verzögert einsetzen kann.

Fluormescalin (**62**) ist eine bis anhin unbekannte Substanz.



62; Fluormescalin; FM

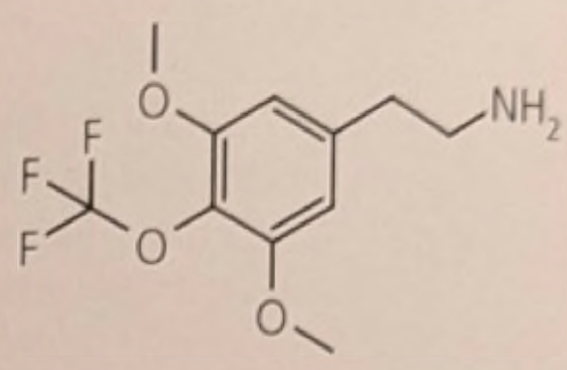
unbekannt



63; Difluormescalin; DFM

50-100mg
12-18h

Verstärkte Fantasy
Deutliche Visuals,
Akustischer Stimulus
erzeugt starke Imagery
Beeinträchtigtes Wärme-
empfinden (Frösteln)
Übelkeit



64; Trifluormescalin; TFM

15-40mg
14-24h

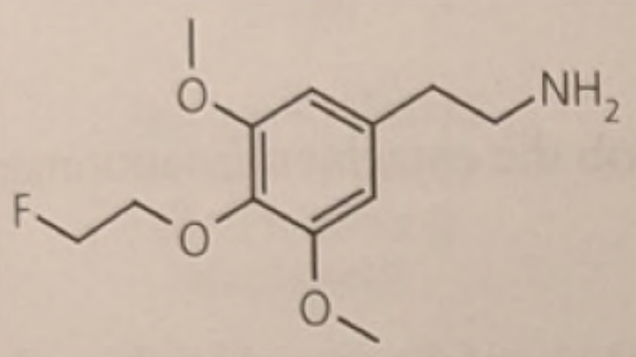
Visuals
anorektisch
Hinweise auf dissoziative
Effekte

Auch fluorierte Escaline sind bekannt [85]. Während Escalin (E; **15**) bei einer Dosierung von 40–60mg starke Wirkungen erzeugt, vermag Fluorescalin (FE; **67**) bei 75mg nur schwache Wirkungen hervorrufen. Das weitere Fluorieren, hin zu Difluorescalin (DFE; **68**) macht die Substanz wiederum potenter: 40–80mg und eine Wirkdauer von 6–12 Stunden werden beschrieben, sowie Veränderungen im visuellen sowie emotionalen Bereich, begleitet von gelegentlichen unangenehmen körperlichen Nebenwirkungen. Das dritte Analog ist Trifluorescalin (TFE; **69**). Es ist das potenteste der fluorierten Escaline [85]; dies zeigt sich nicht nur in der Dosierung (35–65mg), sondern auch in der Dauer (12–18h) und in der Intensität der visuellen (v.a. CEV) und mentalen Wirkungen. Bei den potent psychedelisch wirksamen fluorierten Scalinen wurde gelegentlich von unangenehmem Juckreiz gegen Ende der Wirkung berichtet. Wegen der langen Wirkung kann man von einer ausgeprägten metabolischen Stabilität ausgehen.

Es ist interessant zu beobachten, dass beim Monofluorieren zunächst eine deutliche Wirkungsabschwächung erfolgt (Fluorescalin (**67**) *vs.* Escalin (**15**)). Man würde durch die gesteigerte Lipophilie eher eine Zunahme der Potenz im Menschen erwarten. Die gepaarte kurze Wirkzeit von Fluorescalin (**67**) könnte ein Hinweis auf verstärkte metabolische Labilität sein. Da Fluoressigsäure ein Metabolit sein könnte, und die Dosis relativ hoch ist, sollte von weiteren Versuchen mit höheren Dosen abgesehen werden.

Es sei hier noch auf die allgemein bekannte Gefährlichkeit von Monofluorethyleinheiten in Wirkstoffen hingewiesen: Ein solcher Substituent (allg. *gerad*zahlige Monofluoralkylreste

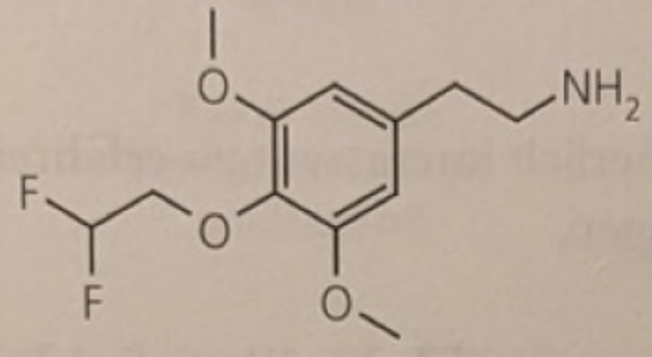
FC_2, FC_4, FC_6 etc.) kann im Körper zur hochgiftigen Fluoressigsäure metabolisiert werden. Fluoressigsäure ist ein Naturstoff, der z. B. in den Blättern der südafrikanischen Pflanze *Dichapetalum cymosum* gefunden wurde [87]. Im Körper wird Fluoressigsäure zu Fluorocitrat umgesetzt, das wie das natürliche Citrat als Substrat erkannt wird und dabei den Citratzyklus blockiert. Eine Fluoracetatvergiftung kann tödlich verlaufen, da alle für die ATP-Produktion notwendigen katabolischen Prozesse zum Stillstand kommen. Bei den zuvor beschriebenen Substanzen dürfte allerdings durch die tiefe Menge wenn überhaupt nur sehr wenig Fluoressigsäure freiwerden (siehe auch Exkurs Fluor in der Medizinalchemie).



67; Fluorescalin; FE

75mg oder mehr
~6h

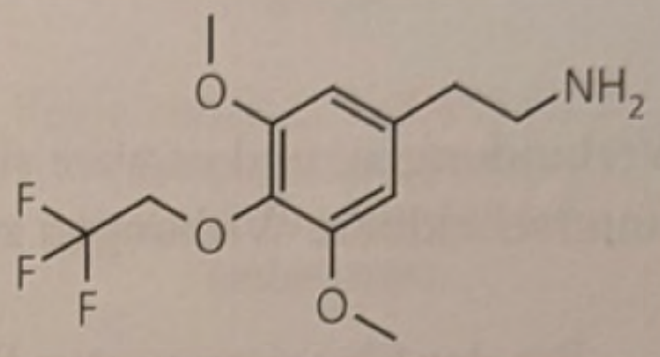
Nicht vollständig erforscht;
keine CEV/OEV mit bis zu 75mg



68; Difluorescalin; DFE

40-80mg
6-12h

Farbverstärkung
manche CEV/OEV
teilweise körperliches
Unbehagen

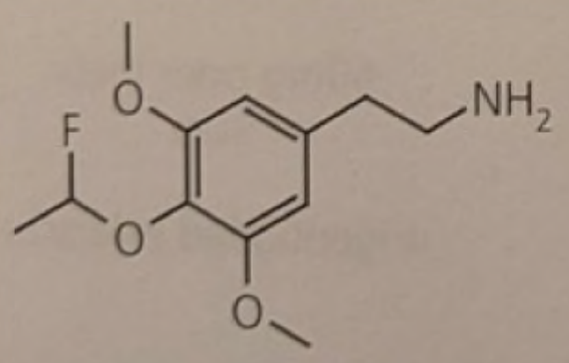


69; Trifluorescalin; TFE

35-65mg
12-18h

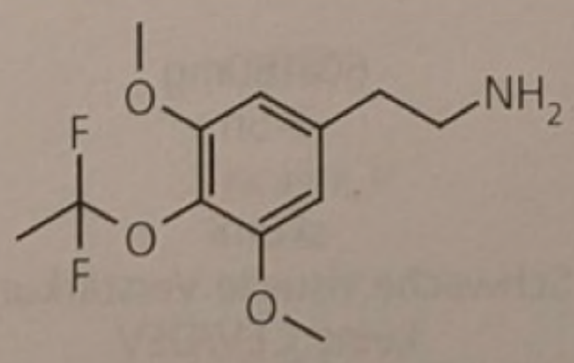
Verstärkte Fantasy
Starke CEV, deutliche OEV
wenig body load

Da durch das Einführen eines einzelnen/zusätzlichen F-Atoms die Eigenschaften doch recht stark beeinflusst werden können, wären weitere Fluorierungsmuster in der Muttersubstanz Escalin (**15**), die zu bis anhin unbekannten Substanzen führen (Substanzen **88**-**96**), durchaus denkbar. Die Substanzen **88** und **90**-**92** sind chirale



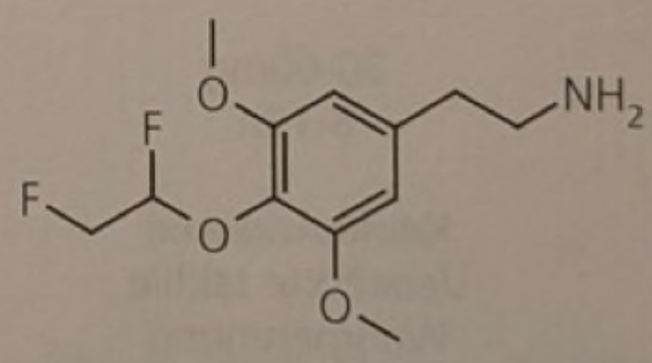
88

1-FE



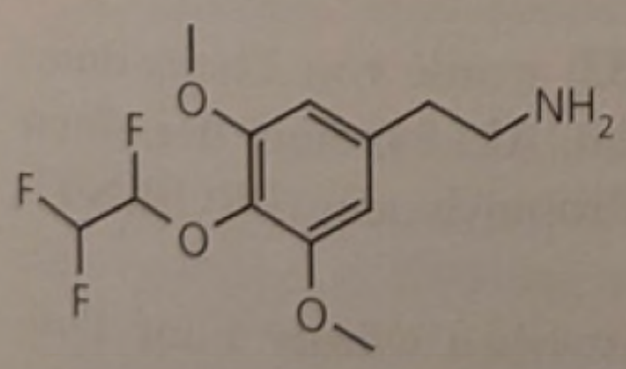
89

1-DFE



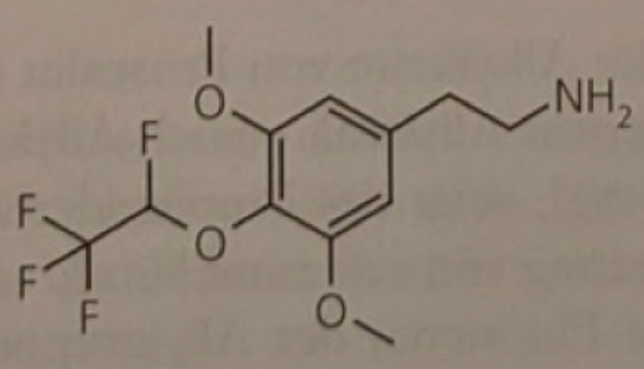
90

1,2-DFE



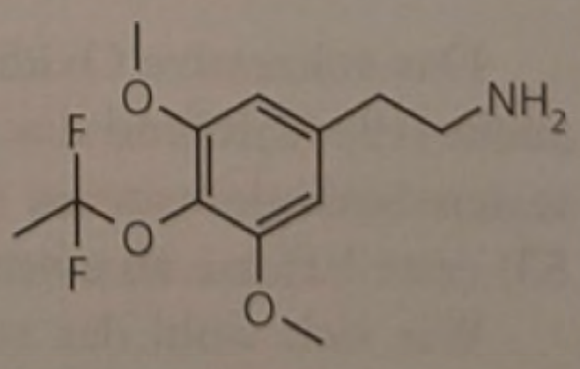
91

1,2,2-TFE



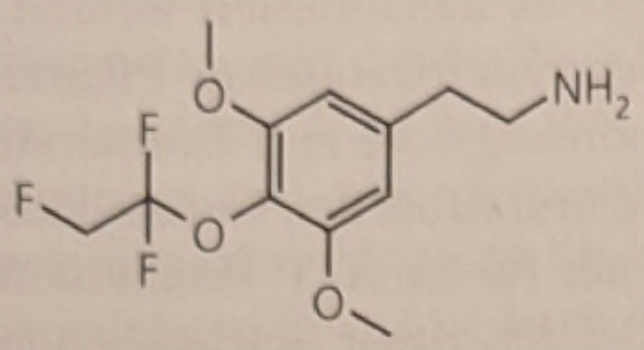
92

1,2,2,2-TFE



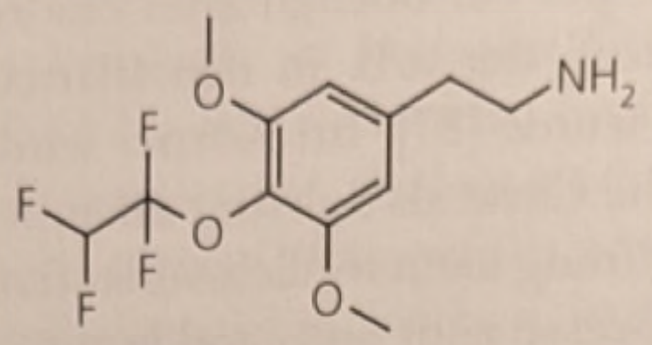
93

1,1-DFE



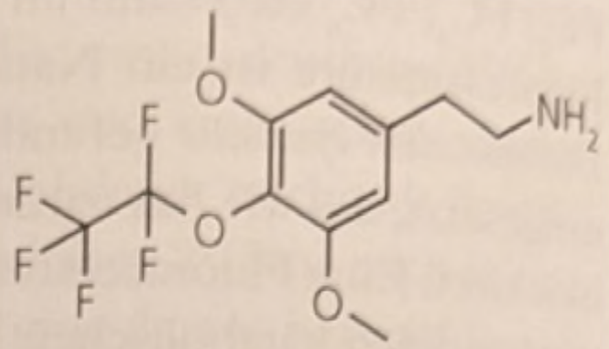
94

1,1,2-TFE



95

1,1,2,2-TFE



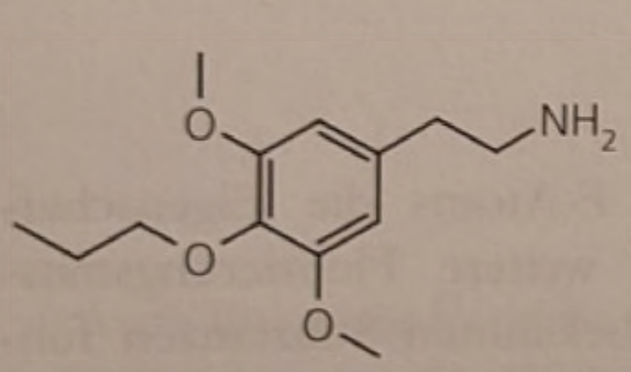
96

PFE

Verbindungen, und es wäre sicherlich interessant zu erfahren, ob die einzelnen Enantiomere unterscheidbare Wirkungen zeigen.

Bei der Fluorierung von Proscalin (**52**, 30–60mg; 8–12h) ist ebenfalls eine Abnahme der Potenz zu beobachten: Fluorproscalin (FP; **70**, 60–150mg; 3–5h) ist rund dreimal weniger potent und wirkt deutlich kürzer als Proscalin (**52**). Trifluoroproscalin (TFP, **72**) wurde nach der allgemeinen beschriebenen Methode hergestellt [85]. Erste Versuche mit 33mg und 60mg lieferten Hinweise auf das Vorhandensein einer Wirkung (gute Fantasie, leichte Farbintensivierung) [70].

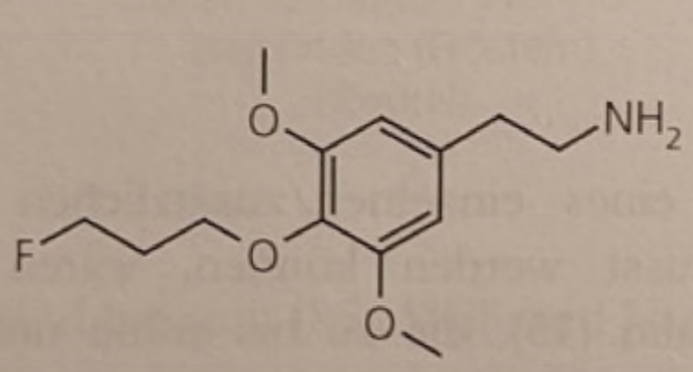
Auch hier könnte man das systematische Fluorieren der 4-Propoxygruppe durchtesten (insgesamt wären dadurch mehr als 30 fluorierte Proscalin-Substanzen möglich!).



52; Proscalin; P

30-60mg
8-12h

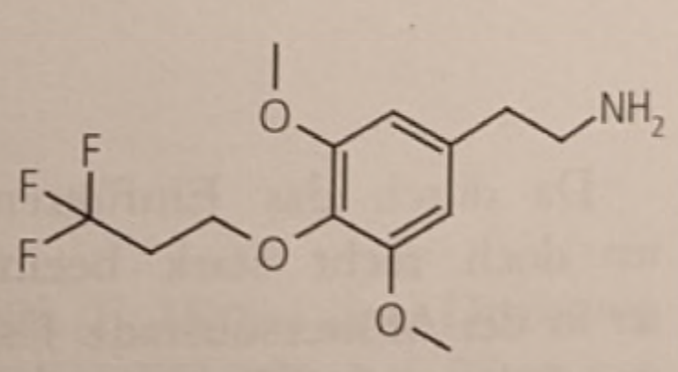
Keine Anorexie
Verstärkte taktile Wahrnehmung
euphorisch
nur wenig Visuals



70; Fluorproscalin; FP

60-150mg
3-5h

skurril
Schwache visuelle Verstärkung
keine CEV/OEV
Tendenz zu körperlichem Unbehagen



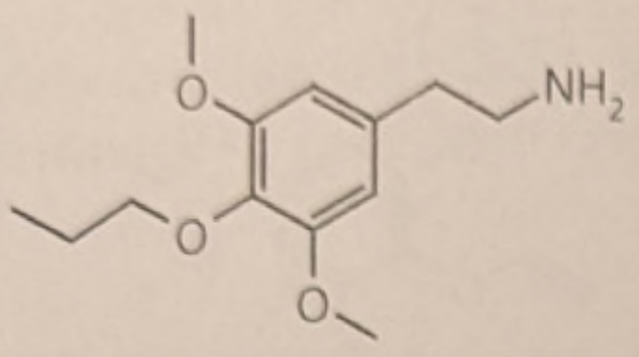
72; Trifluorproscalin; TFP

60mg oder mehr
kurz

ungenügend erforscht

Das sukzessive Oxidieren der Alkylkette von Proscalin (P; **52**) wurde von *Shulgin* untersucht [19]: Während das Allylderivat Allylscalin (auch Allylescalin, AL; **54**) eines der potentesten Scalinderivate ist (20–35mg), zeigt das Propinylderivat Propinylscalin (PROPINYL; **53**) erste Effekte ab einer Dosierung von erst rund 80mg.

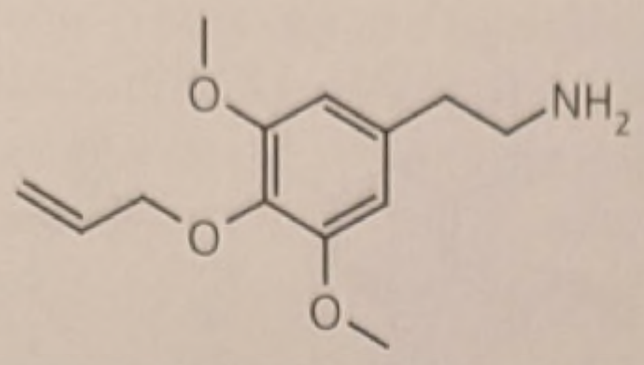
Wie sich wohl das selektive Fluorieren der Allylgruppe auswirken würde? Fünf Positionen stehen zur Verfügung, und theoretisch ließen sich so rund 20 neue Verbindungen herstellen.



52; Proscalin; P

30-60mg
8-12h

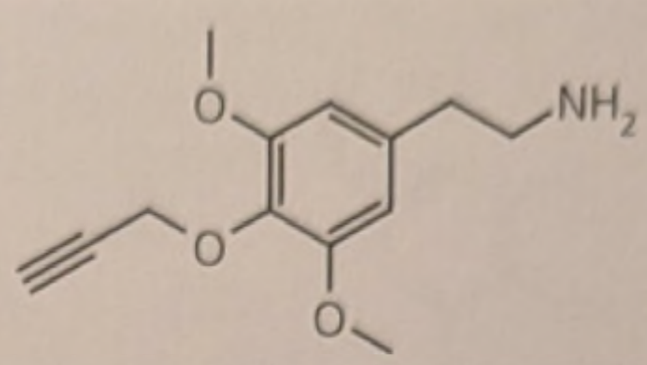
Nur wenig Visuals
Verstärkte taktile Wahrnehmung
euphorisch



54; Allylscalin; AL

20-35mg
8-12h

Keine Visuals
Verstärkte Energie
amüsierend

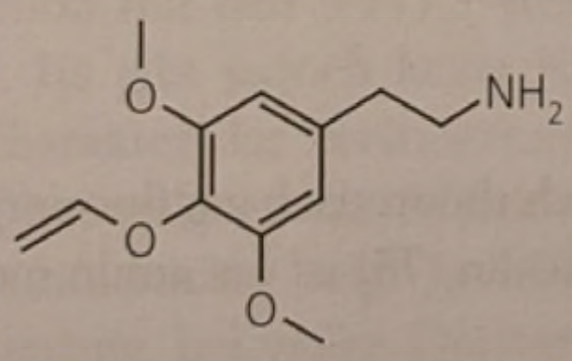


53; PROPINYL

80mg oder mehr
8-12h

Keine Visuals (CEV/OEV) bis zu der geprüften Dosis
Tendenz zu körperlichem Unbehagen

Das Alkenderivat des Escalins (**15**) wurde ebenfalls hergestellt [69]: Viscalin (V; **66**) erwies sich jedoch gegenüber Salzsäure als extrem hydrolyseempfindlich. Die Vinyletherfunktion wurde von 1M Salzsäure nach 30 Minuten zu 100% zersetzt; 0.1M Salzsäure zersetzte Viscalin (**66**) nach zwei Stunden zu 80%. Es wurde daher nie im Menschen untersucht. Die Isolation als Hydrochlorid mittels trockenem HCl führte zur Zersetzung, jedoch konnte das Sulfat erfolgreich hergestellt werden. Schließlich diente Viscalin (**66**) als Zwischenprodukt zur Herstellung des Cyclopropylderivates Cycloproscalin (**65**; siehe Abb. 15) [69].



66

Viscalin; V

Das Verzweigen der Alkylkette ermöglicht eine weitere, kleine Anzahl an aktiven Verbindungen: Die kleinste einfachste Verzweigung führt zu Isoproscalin (IP; **16**. 40-80mg, 8-12h) [19]. Interessanterweise zeigt IP (**16**) im geprüften Dosisbereich keine Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung.

Der formale Ringschluss zwischen den beiden Methylgruppen von Isoproscalin (**16**) führt zu Cycloproscalin (CP; **65**; Synthese siehe Abb. 15). Es ist jedoch deutlich weniger aktiv und dessen Wirkung wurde bis anhin noch nicht vollumfänglich evaluiert.

Von Isoproscalin (**16**) existiert eine difluorierte Variante, namentlich Difluoroisoproscalin (DFIP; **75**) [69]. Es wurde nach der allgemeinen beschriebenen Methode hergestellt [85]; die Synthese des Alkylierungsreagens 1,3-Difluoro-2-methansulfonylpropan erfolgte gemäß

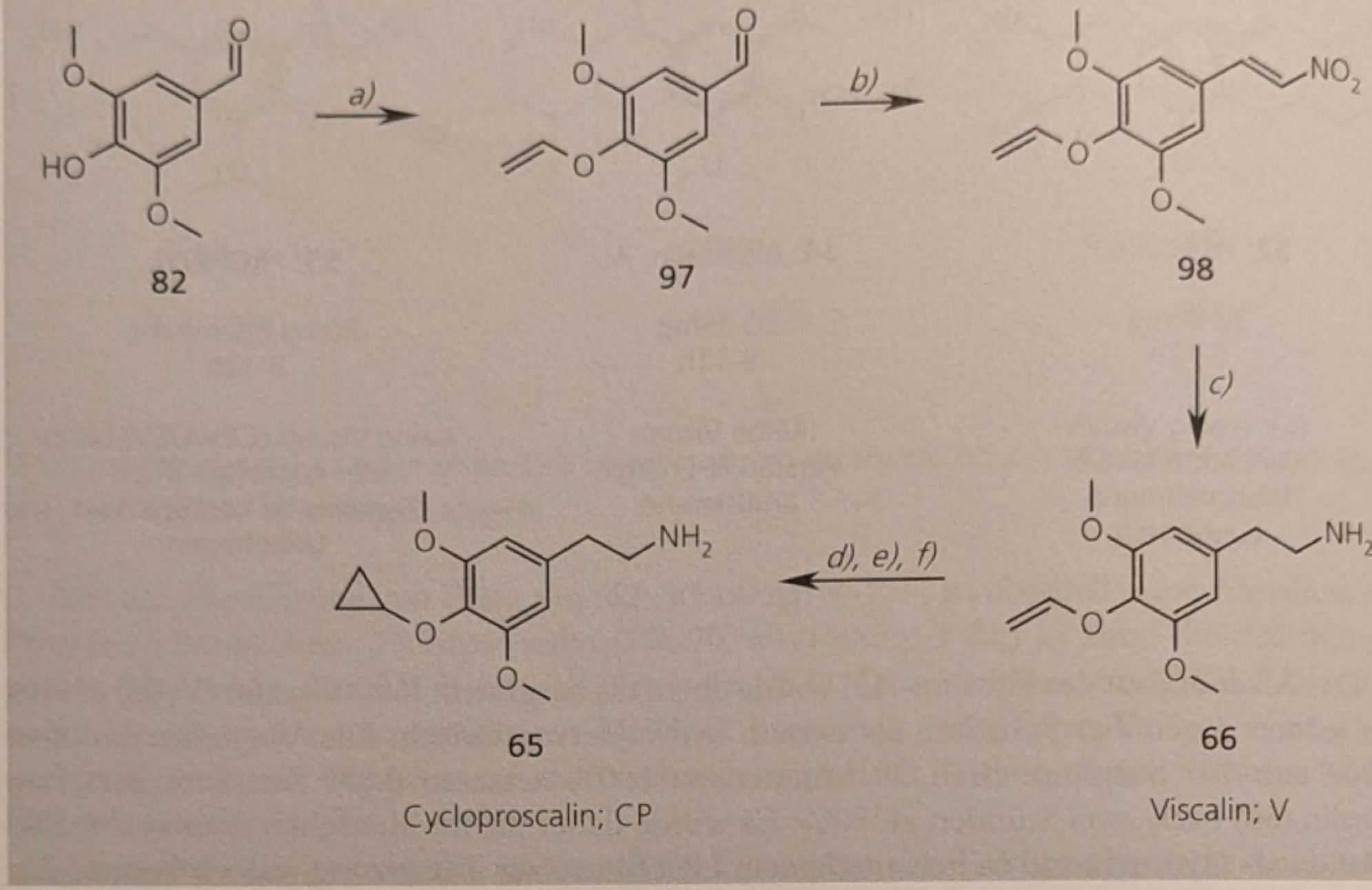
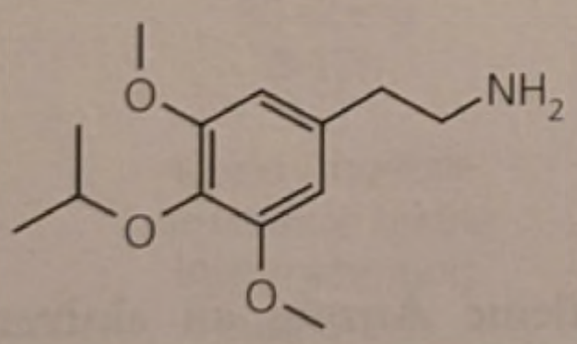


Abb. 15. Syntheseschemen für Cycloproscalin (**65**) und Viscalin (**66**). a) Trivinylboroxin-Py-Komplex, $Cu(OAc)_2$, Pyridin, DCM, O_2 (Luft); 51%. b) $MeNO_2$, AcOH, $BuNH_2$; 87%. c) AlH_3, THF; 69%. d) Boc_2O, NEt_3, DCM; 99%. e) Et_2Zn, TFA, CH_2I_2, DCM; danach basisch stellen mit NEt_3 vor dem Aufarbeiten; 82%. f) 4M anh. HCl in Dioxan; 62% als HCl-Salz

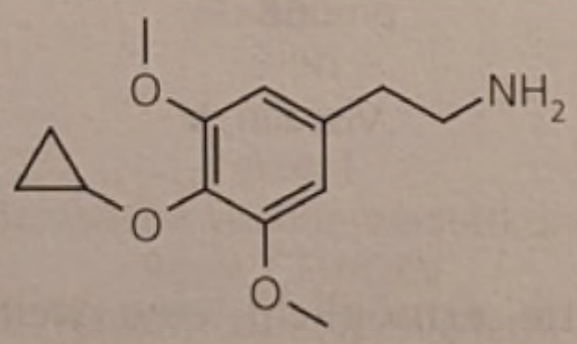
Referenz [88]. Auch hier ließen sich theoretisch zig fluorierte Variationen durchspielen. Über die Wirkung von Difluoroisoproscalin (**75**) ist bis anhin nichts bekannt.



16; Isoproscalin; IP

40-80mg
8-12h

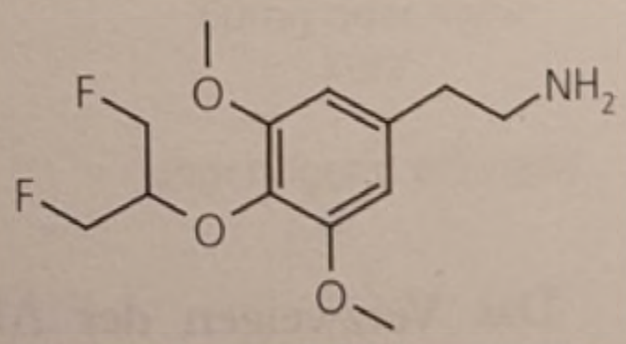
Ekstatisch, euphorisch
aktivierend
Keine Visuals, keine CEV
manchmal Übelkeit



65; Cycloproscalin; CP

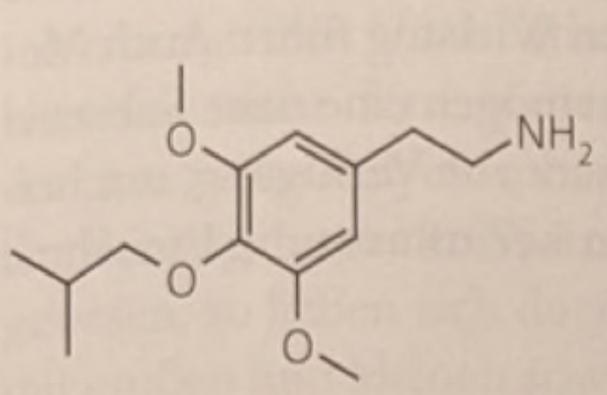
60mg oder mehr
6h oder mehr

noch nicht vollständig evaluiert



75; Difluorisoproscalin; DFIP

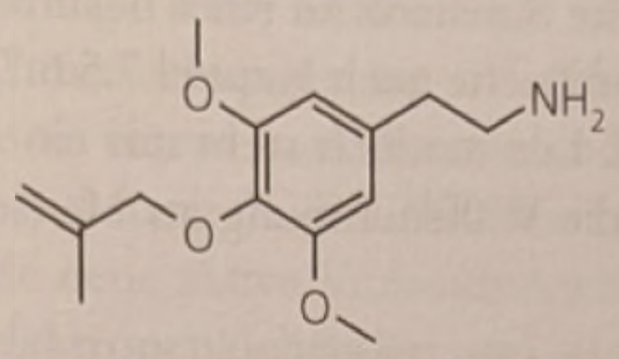
Obwohl die drei folgenden, verzweigten Substanzen Isobuscalin (IB; **58**) [85], Methallylscalin (auch Methallylescalin, MAL; **55**) und Cyclopropylmescalin (CPM; **56**) [19] strukturell sehr verwandt sind, zeigen sie doch deutlich unterschiedliche Wirkungen:



58; Isobuscalin; IB

60-100mg
10-14h

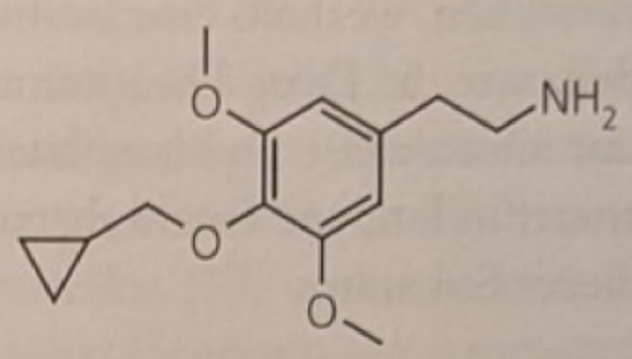
Nur wenig Visuals
Keine verstärkte Fantasy
Body load



55; Methallylscalin; MAL

40-65mg
12-16h

Starke visuelle
Veränderungen (OEV)
Deutliche CEV
Komplex



56; Cyclopropylmescalin; CPM

60-80mg
12-18h

Starke Imagery (CEV)
Musik stimuliert Fantasy
Keine OEV

Es stellt sich natürlich die Frage, weshalb derart kleine strukturelle Änderungen einen starken Einfluss auf die unterschiedliche Veränderung der Wahrnehmung haben können. Eine gemeinsame Eigenheit haben fast alle psychedelischen Phenylalkylamine: Sie sind potente Serotonin-5-$HT_{2A/C}$-Rezeptorliganden (Agonisten oder partielle Agonisten). Man geht davon aus, dass die Interaktion mit den 5-HT_{2A}-Rezeptoren dabei eine Schlüsselrolle spielt (siehe auch Kapitel 8.5.1). Es gibt jedoch keine Korrelation zwischen der Affinität zu diesem Rezeptor und dem Charakter der veränderten Wahrnehmung. Es gibt nur eine limitierte Reihe von Substanzen, bei welchen die Affinität mit der erforderlichen Dosis im Menschen eine ungefähren Zusammenhang zeigt (je affiner die Substanz, desto potenter im Menschen bezüglich der Dosierung, bei vielen Derivaten stimmt dieser Zusammenhang jedoch nicht oder nur bedingt). Doch über die Natur der Wirkung kann man aus der Affinität nichts herauslesen. So spielt natürlich auch die ganze Pharmakodynamik und -kinetik eine wesentliche Rolle. Wie stabil ist eine Substanz, wenn sie einmal im Körper angelangt ist? Wie gut penetriert sie die Blut-Hirn-Schranke? Wie schnell wird sie resorbiert und ausgeschieden? Diese und andere Parameter tragen zur Potenz einer Substanz bei. Möglicherweise kann bei den Scalinen zumindest die funktionelle Potenz die *In-vivo*-Potenz etwas besser wiedergeben als die Rezeptoraffinitäten, dies bleibt jedoch abzuklären.

Es gibt noch weitere Rezeptorsysteme, die durch psychoaktive Phenylalkylamine beeinflusst werden können [23], und durch kleine strukturelle Änderungen kann sich sowohl das Rezeptorprofil als auch die Funktionalität an den einzelnen Rezeptorsubtypen ändern. Das heißt, dass das agonistische zu einem antagonistischen Verhalten verschoben werden kann; der Übergang kann dabei fließend sein. Agonisten zeigen eine unterschiedliche *Efficacy* am Rezeptor, und die funktionelle Selektivität kann ebenfalls variieren (siehe Kapitel 8.5.20). Es existieren also viele Prozesse, die sich abspielen, und die endogene Wirkung, die eine Person erfährt, ist die Summe aller in einem bestimmten Gleichgewicht stehenden Prozesse. Dieses Gleichgewicht bestimmt schließlich in seiner Komplexität, ob eine Person durch die eingenommene Substanz eine angeregte Fantasie, *Imagery*, visuelle Veränderungen

(Definitionen siehe Kapitel 8.5.18), ein Gemisch daraus oder andersartige Wirkungen erfährt. Auch die persönliche Suszeptibilität, psychologische sowie genetische Veranlagungen bestimmen die Wirkung maßgebend mit.

Die gegenwärtigen Erkenntnisse reichen bei weitem nicht aus, um zu erklären oder zu verstehen, weshalb eine bestimmte Substanz zu einer bestimmten Wirkung führt. Auch Modelle wie die Drug Discrimination (siehe auch Kapitel 7.5.6.7) vermögen eine neue Substanz nur ansatzweise zu klassifizieren. Letztendlich steht nur ein Ansatz zur Verfügung, um herauszufinden, wie eine Substanz die Wahrnehmung im Menschen beeinflusst: die Einnahme dieser Substanz.

In der Tabelle 2 sind die Affinitäten verschiedener Scaline zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren gegeben. Sie zeigen generell viel tiefere Affinitäten als beispielsweise das potente Psychedelikum 4-Bromo-2,5-dimethoxyamphetamin (DOB, **10**; K_i= 41 und 70nM, für [^{3}H] Ketanserin markierte 5-HT_{2A}-Rezeptoren [89] und [^{3}H]Mesulergin markierte 5-HT_{2C}-Rezeptoren (beides Homogenate des frontalen Cortex der Ratte) [89] respektive, sowie K_i= 0.6 und 1.3nM, für [^{125}I]DOI markierte h5-HT_{2A}- und h5-HT_{2C}-Rezeptoren [90]). Einige Substanzen der Tabelle 2 weisen eine leichte Präferenz für den 5-HT_{2C}-Rezeptor auf (Substanzen **65**, **99**, **67**, **68**). Andere wiederum sind etwas affiner zum h5-HT_{2A}-Rezeptor (Substanzen **16**, **66**, **70**, **55**). Um Interpretationen zu tätigen, müssten weitere Scaline gemessen werden (und möglicherweise wäre ein Assay mit agonistischen *Hot Ligands* optimaler). Wird der 4-Substituent groß (Methallyl- oder Phenethyl-, Substanzen **55** und **59**), so erhöht sich die Affinität deutlich. Dieser Trend konnte auch bei den 2,4,5-trisubstituierten Derivaten beobachtet werden (siehe Tabelle 2 im Kapitel 8.5.4).

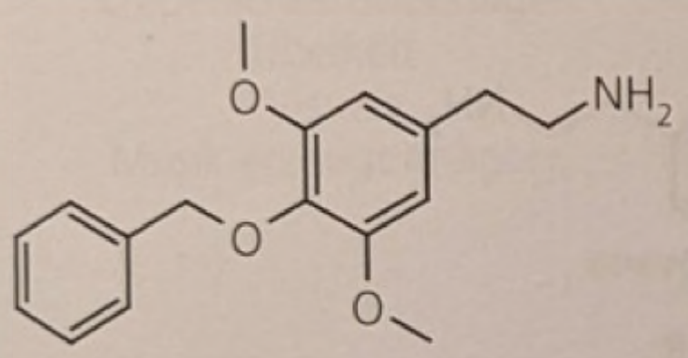
Tabelle 2. Affinitäten diverser Scaline zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. K_i-Werte in nM, von *Trachsel* et. al falls nicht anders vermerkt [91].

Nr.	Name	Agonistisches Labelling		Antagonistisches Labelling	
		h5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)	h5-HT_{2C} K_i [^{125}I]DOI (nM)	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)
1	Mescalin	551[a]	302[a]	5500[a]	
15	E	215[a]	177[a]	2100[a]	
16	IP	465[b]		3299	>10000
66	V			2947	>10000
65	CP			4747	1765
63	DFM			5949	5820
99	MDFM			2988	1217
67	FE			7628	1210
68	DFE			>10000	5682
70	FP			8792	>10000
55	MAL			570	851
59	PE			59[c]	

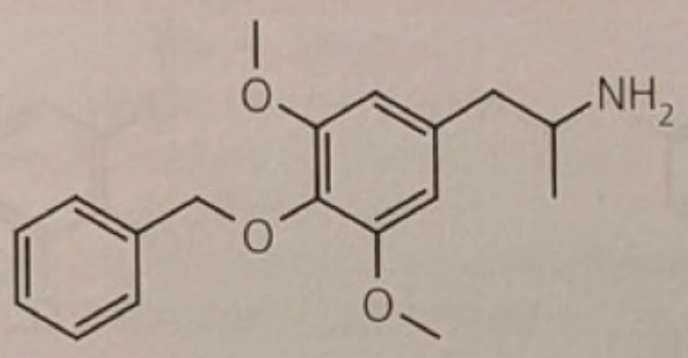
a) Werte aus [8]. b) Werte aus [92]. c) Werte aus [93] (r5-HT_{2A}, Homogenat aus Rattenhirn).

Die Substanz Benzscalin (BZ; **61**) [69, 82] wurde bis anhin im Menschen offiziell nicht evaluiert. Jedoch wurde diese Substanz von der *Gesellschaft für chemische Industrie in Basel* im Jahre 1931 patentiert und sollte zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden [82]. Der Fakt, dass sein Amphetamin- oder 3C-Gegenstück 3C-BZ (**100**) seine Aktivität im Menschen mit einer großen Unsicherheit bezüglich der Dosis zeigte (25–200mg; n=10) [19] veranlasste bis anhin nicht dazu, weitere Untersuchungen am BZ (**61**) zu tätigen. Vielleicht trägt hier der genetische Polymorphismus zu einem stark unterschiedlich ausgeprägten Metabolismus der Benzylgruppe bei. Wäre die Substanz 3C-BZ (**100**) eine potente, klar definierte Substanz gewesen, so ließen sich dutzende neue aktive Verbindungen herstellen [19] und man könnte mit großen und kleinen sowie elektronenziehenden und -stoßenden Gruppen am Aromaten die Wirkung modulieren.

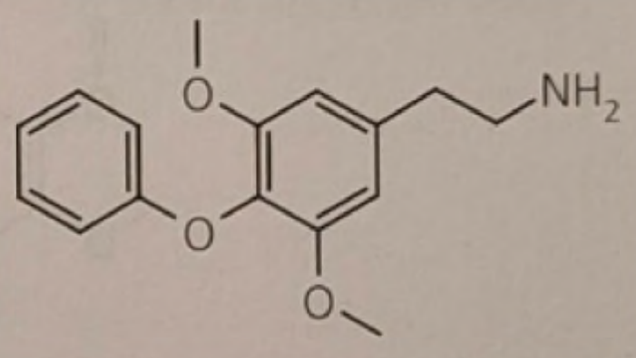
Die Substanz Phescalin (PH; **60**) wurde bis anhin nicht beschrieben; im Falle interessanter pharmakologischen Eigenschaften ließe sich auch hier der Einfluss diverser Substituenten am Phenoxyring prüfen. Große, lipophile Substituenten in der 4-Position haben bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen zu 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten geführt. Dies könnte auch hier der Fall sein, das wurde jedoch bis anhin nicht abgeklärt.



61; BZ



100; 3C-BZ



60; PH

Abschließend zeigt die folgende Abb. 16 die mittlere Dosis in Abhängigkeit des 4-Substituenten von Homo-Scalinen.

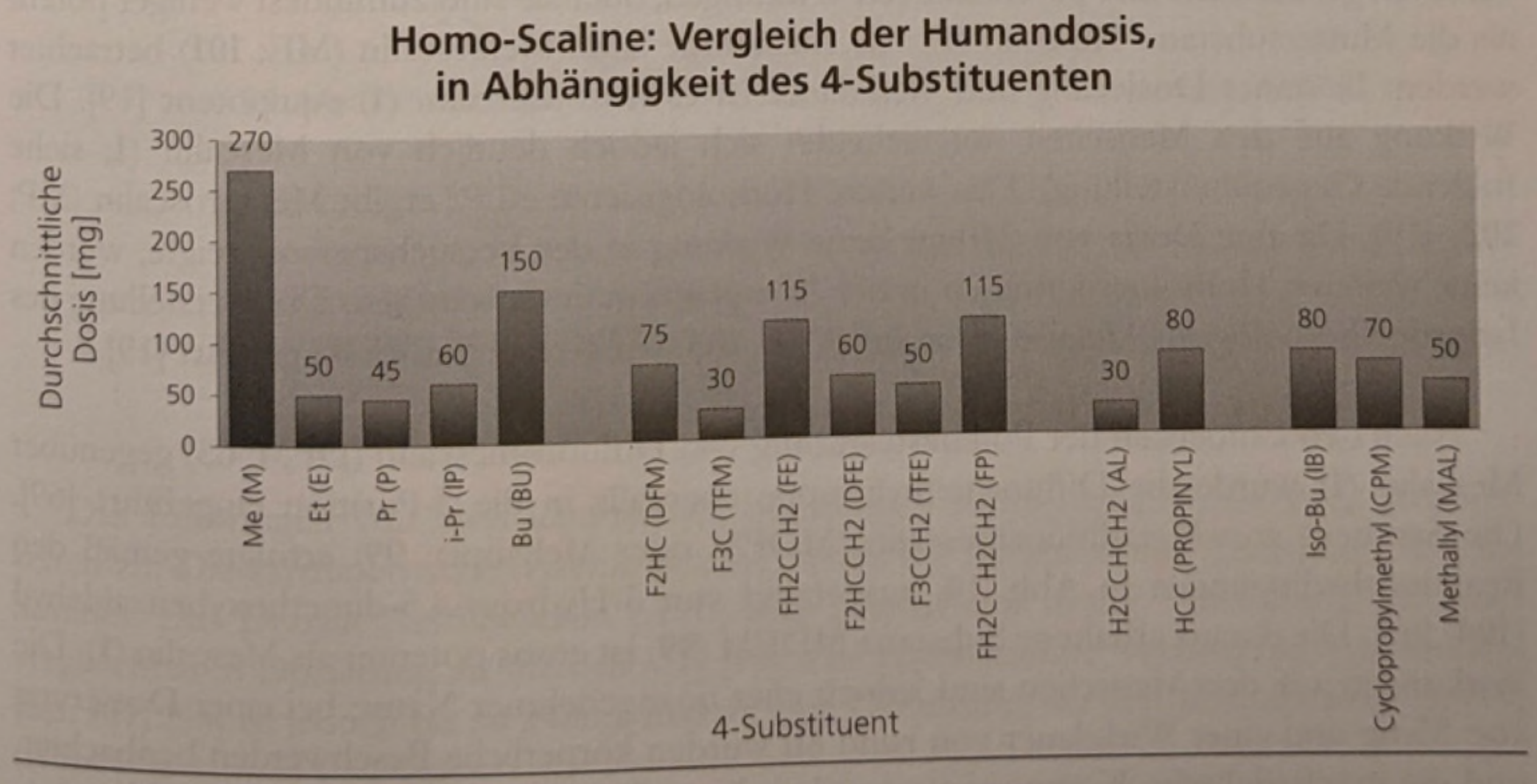
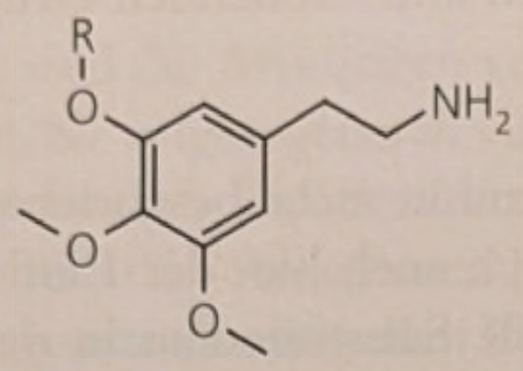


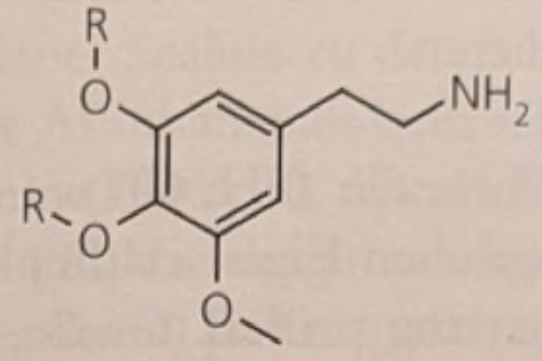
Abb. 16. Vergleich der Humandosis der Homo-Scaline.

8.4.8.3. Meta-Scaline, Asymb-Scaline, Symb-Scaline und Tris-Scaline

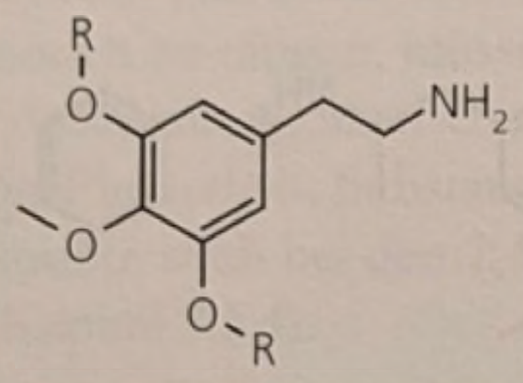
Von Meta-Scalinen spricht man, wenn *eine* MeO-Gruppe von Mescalin in der meta-Position derivatisiert wird (= 3-Position). Asymb-Scaline liegen vor, wenn *zwei* MeO-Gruppen in *asymmetrischer Anordnung*, also in der 3- und 4-Position in gleicher Weise modifiziert werden. Die Symb-Scaline erhält man, wenn *zwei* MeO-Gruppen *symmetrischer Anordnung*, also in der 3- und 5-Position in gleicher Weise derivatisiert werden. Und wenn alle *drei* MeO-Gruppen in gleicher Weise verändert werden, erhält man schließlich die Tris-Scaline.



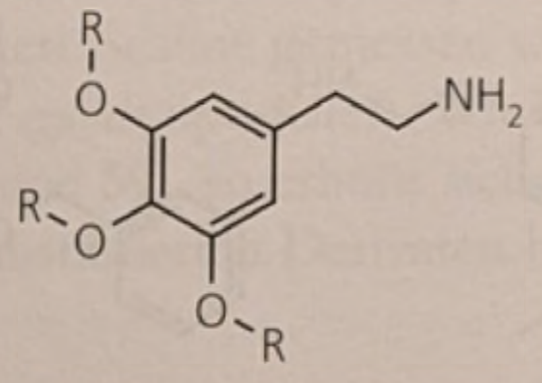
Meta-Scaline



Asymb-Scaline



Symb-Scaline



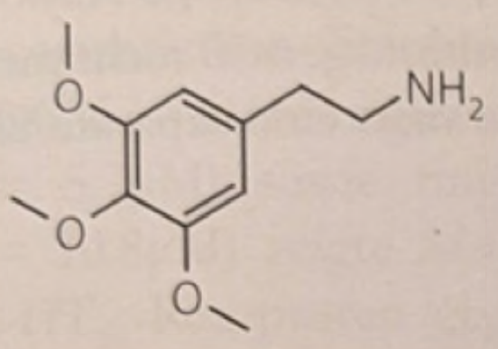
Tris-Scaline

Beim Erforschen dieser Strukturen [94] hat die Homologisierung von Me zu Et bereits einen drastischen Einfluss auf die psychoaktive Potenz gezeigt [19]: Die neuen Strukturen verlieren größtenteils ihre psychoaktiven Wirkungen, oder sie sind zumindest weniger potent als die Muttersubstanz Mescalin (**1**). Als Ausnahme kann Metaescalin (ME; **101**) betrachtet werden: In seiner Dosierung und Wirkdauer ist es dem Mescalin (**1**) equipotent [19]. Die Wirkung auf den Menschen unterscheidet sich jedoch deutlich von Mescalin (**1**; siehe folgende Gegenüberstellung). Das weitere Homologisieren zu Pr ergibt Metaproscalin (MP; **102**) [19]. Da eine Dosis von 240mg keine Wirkung in der Versuchsperson zeigte, wurden keine weiteren Homologisierungen in der Metaposition unternommen. Die Herstellung des Isopropylhomologons Metaisoproscalin (MIP; **103**) wurde nicht zu Ende geführt [19].

Nach den Entdecken der Potenzsteigerung von Difluoromescalin (DFM; **63**) gegenüber Mescalin (**1**) wurde die Difluormethylgruppe ebenfalls in die 3-Position eingeführt [69]. Die Synthese von Metadifluormescalin (MDFM oder Melympia; **99**) erfolgte gemäß den Reaktionsbedingungen in Abb. 14, ausgehend von 3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**104**) [69]. Die daraus erhaltene Substanz MDFM (**99**) ist etwas potenter als Mescalin (**1**). Die Wirkungen auf den Menschen sind jedoch eher unangenehmer Natur; bei einer Dosierung von 85mg und einer Wirkdauer von rund 8h wurden körperliche Beschwerden beobachtet, und die psychedelische Komponente war bei dieser Dosierung praktisch nicht vorhanden.

Hier führte diese strukturelle Abwandlung demnach zu einer Verschlechterung oder gar Verlust der subjektiv empfundenen Wirkung von Mescalin (**1**).

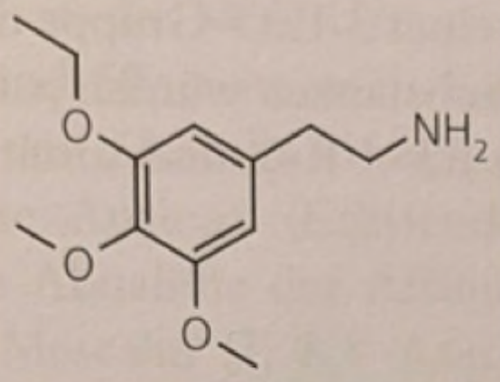
Das Trifluoranalogon MTFM (**105**) ist eine weitere mögliche Metaderivatisierung, wurde jedoch bis anhin nicht untersucht. Sie wäre das Pendant zu TFM (**64**).



1; Mescalin; M

180-360mg
10-12h

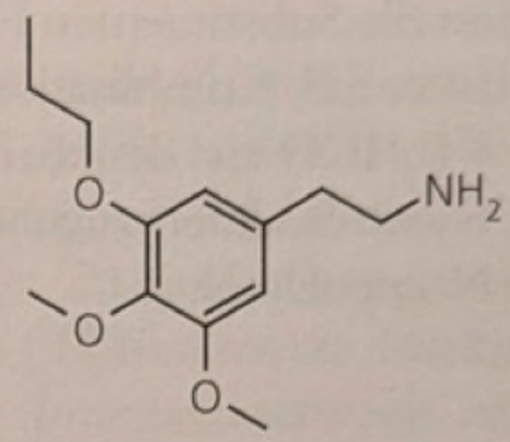
Körperliches Unbehagen
Übelkeit
Visuals
Musik erzeugt Imagery



101; Metaescalin; ME

200-350mg
8-12h

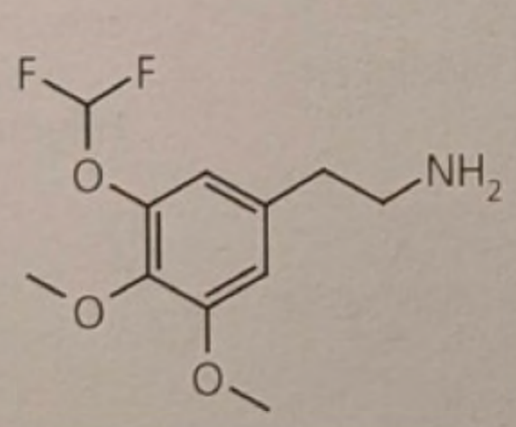
Selten körperliches Unbehagen
Keine Übelkeit
Wenig Farbverstärkung
Musik erzeugt nur wenig Imagery
Normaler Appetit
energetisch, euphorisch, gesprächsfreudig
Folgetage: Gute Energie



102; Metaproscalin; MP

>240mg

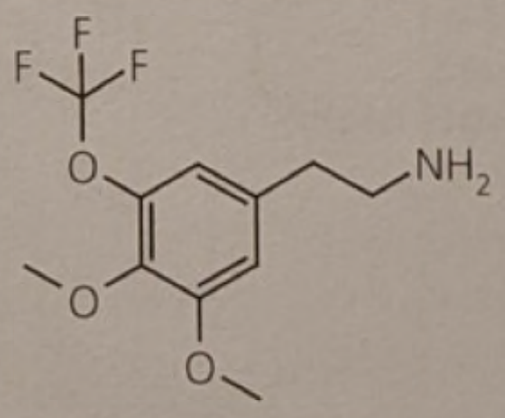
Inaktiv bis zur geprüften Dosis



99; Metadifluormescalin; MDFM

85mg
~8h

Deutliches körperliches Unbehagen
Folgetage: Sehr antriebslos



105; Metatrifluormescalin; MTFM

Das Einbringen von zwei identischen, homologen Alkylgruppen lässt zwei Möglichkeiten zu: Die asymmetrische (Asymb-Scaline) sowie die symmetrische Anordnung (Symb-Scaline). Das Derivat Asymbescalin (ASB; **106**) [94] ist eine aktive Verbindung mit einer vergleichbaren Dosierung zu Mescalin (**1**) [19]. Die symmetrische Verbindung Symbescalin (SB; **107**) [94] ist jedoch bis zu 240mg inaktiv, eine Dosierung, bei der Mescalin aktiv ist [19] (Abb. 17).

Die Tatsache, dass Asymbescalin (ASB; **106**) aktiv ist, lässt natürlich die Idee aufkom-

men, ob noch weitere strukturelle Modifikationen zugelassen werden. Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass das Einführen von zwei Propylgruppen (= Asymbproscalin) zu einer inaktiven Substanz führt, da bereits eine einzelne Propylgruppe in der Position 3 zu der inaktiven Substanz Metaproscalin (MP; **102**) führte [19]. Die 3-Position scheint empfindlich auf strukturelle Modifikationen zu wirken. In der 4-Position von Mescalin wird eine Reihe von Substituenten toleriert (siehe Homo-Scaline, Kapitel 8.4.8.2), und in der 3-Position sind zumindest die Substituenten EtO oder F_2HCO erlaubt (siehe Meta-Scaline, Kapitel 8.4.8.3). Es sind daher z.B. Kombinationen von einer 3-EtO-Gruppe mit 4-PrO, 4-F_3CCH_2O, 4-Allyloxy oder 4-F_2HCO etc. denkbar. Diese Substanzen würden jedoch definitionsgemäß nicht mehr den Asymb-Scalinen zugehören (da R3 ≠ R4), und somit bräuchte man eine separate und neue Nomenklatur.

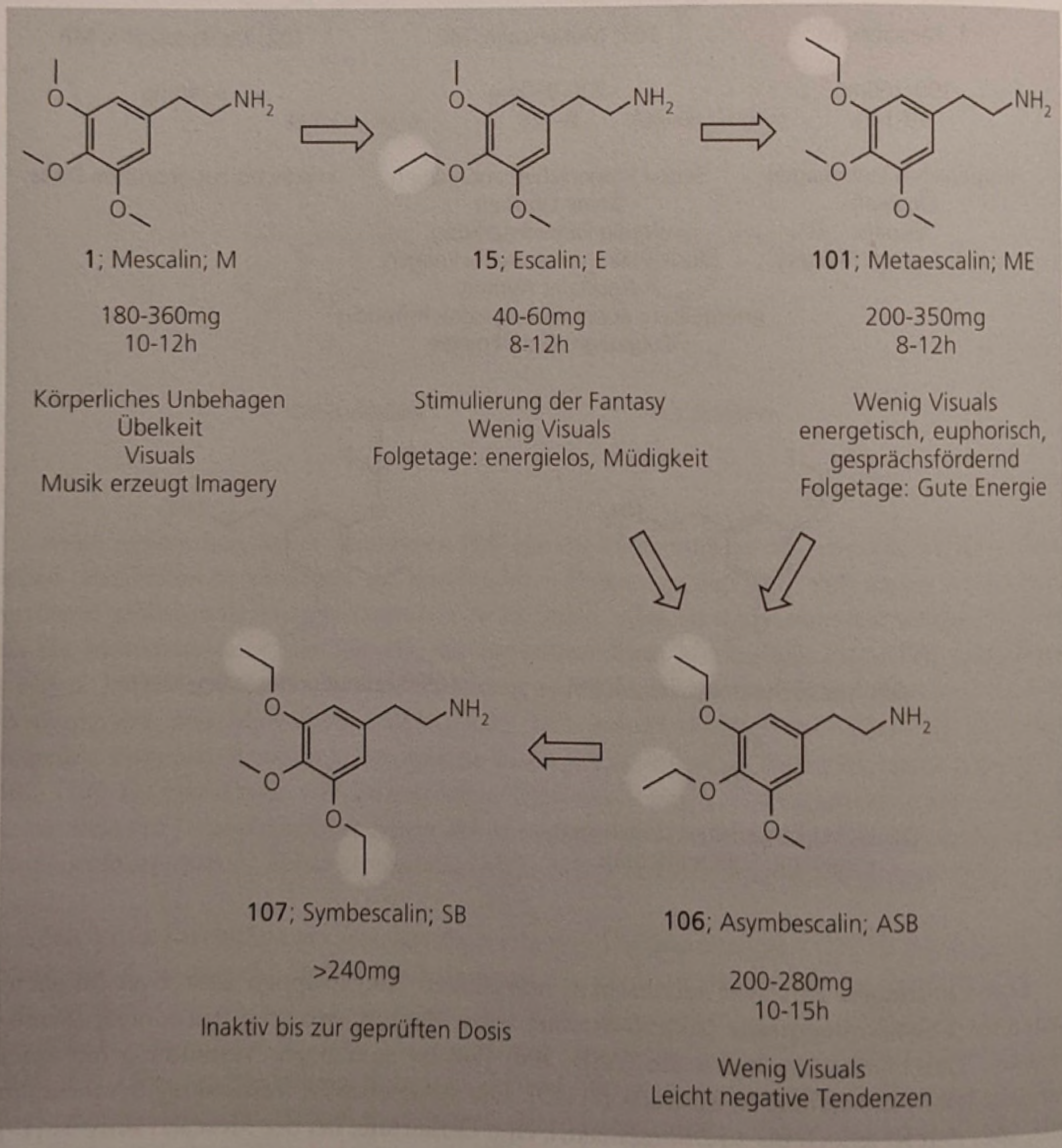
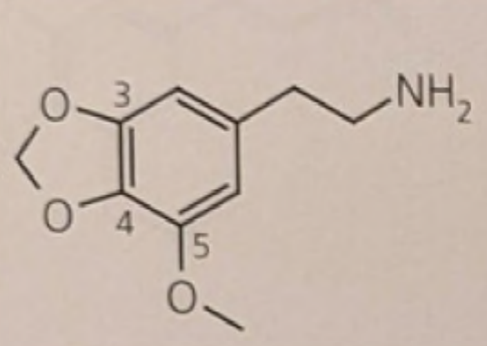


Abb. 17. Einfluss der Ethoxyhomologisierung von Mescalin (**1**) auf die Humandosis und Wirkzeit. Angabe der qualitativ beobachteten Effekte (siehe dazu auch Diskussion in 8.4.8.1).

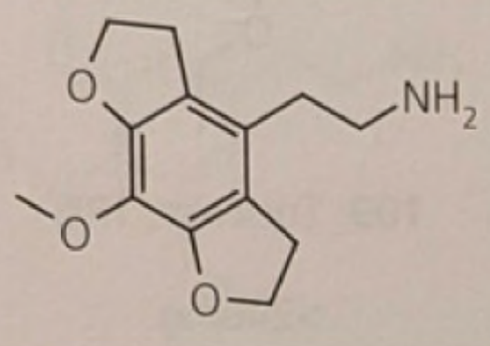
Die Verbindung Lophophin (**108**) galt lange als synthetische Verbindung; sie wurde im Jahre 2008 als Inhaltsstoff der mescalinhaltigen Kakteen *Lophophora williamsii* (Peyote) sowie *Echinopsis pachanoi* (San Pedro) (früher *Trichocereus*) identifiziert [95].

Lophophin (**108**) könnte rein strukturell betrachtet auch zu den Asymb-Scalinen gezählt werden, würde aber dann den obskuren Namen Asymbmethylenscalin tragen. Es zeigte bis zu einer Dosierung von 200mg keine Wirkungen [19].

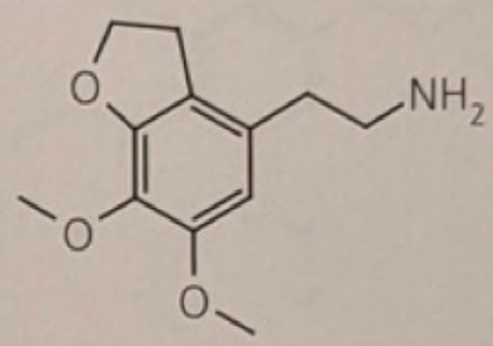
In Ergänzung zu den Versuchen, die MeO-Gruppen von Mescalin (**1**) konformationell einzuschränken (Strukturen **49** und **50**, siehe auch Kapitel 8.4.7) [8], könnte Lophophin (**108**) als weiteres rigides Analog von Mescalin (**1**) betrachtet werden. Für Lophophin (**108**, K_i= 5.7μM) sowie ringerweiterte Analoga (Ethylendioxy; K_i= 23.5μM, Propylendioxy; K_i= 10.8μM) zeigte *McLean* eine Abnahme der Affinitäten an [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT$_{2A}$-Rezeptoren gegenüber Mescalin (**1**, K_i= 4.6μM) [80]. Interessanterweise zeigten die drei geprüften Methoxy-Alkylendioxy-Derivate im Vergleich zu Mescalin (**1**) alle höhere Affinitäten zum 5-HT$_{1A}$-Rezeptor [80].



108; Lophophin

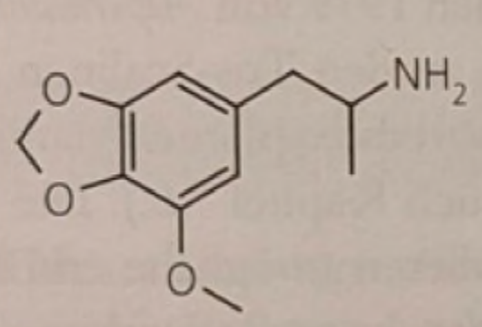


49; Flyscalin



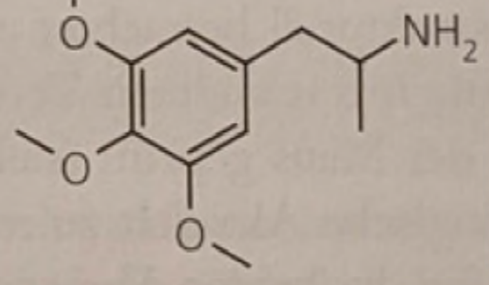
50; Hemi-Flyscalin

>200mg



178; MMDA

100-250mg



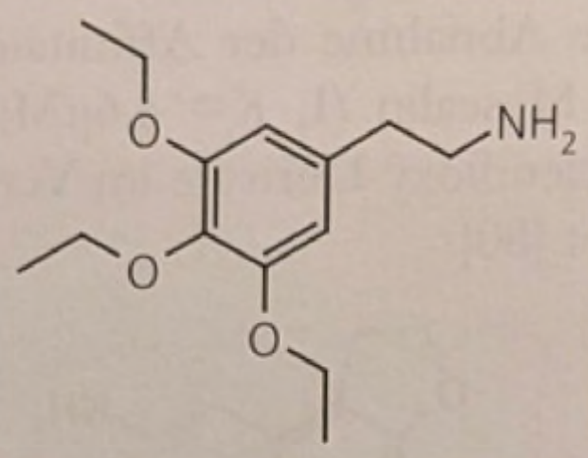
7; TMA

100-200mg

Aus den Humanversuchen können keine Rückschlüsse gezogen werden, da das im Menschen inaktive Lophophin (**108**) möglicherweise andersartig oder effizienter als Mescalin metabolisiert wird. Die Lone-pair-Elektronen des 3-*O*-Atoms sind in Lophophin (**108**) der Seitenkette zugewendet („*syn*"), wobei es sich um eine komplett andere Orientierung handelt als in den Strukturen **49** und **50** (bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen bewirkte eine *syn*-Anordnung der Lone-pair-Elektronen des 5-*O*-Atoms (= korrespondierende überlagerte Position) in Relation zur Seitenkette eine Senkung der Affinitäten, und die *anti*-Orientierung eine Affinitätssteigerung, siehe Kapitel 8.4.7 und 8.5.27.2). Möglicherweise müssen die MeO-Gruppen von Mescalin (**1**), wie von *Nichols* statuiert, frei drehbar sein (*out-of-plane*-Orientierungen), um eine Aktivierung des Rezeptors zu ermöglichen [8]. Interessanterweise sind beide 3C-Analoge von Mescalin (**1**) und Lophophin (**108**) im Menschen aktiv, namentlich die Verbindungen TMA (**7**, siehe Kapitel 8.4.3) und MMDA (**178**, siehe Kapitel 8.4.11), und dies in derselben Dosierung (100–250mg). Davon ausgehend könnte man argumentieren, dass MMDA (**178**) zumindest eine gewisse Affinität zum 5-HT$_{2A}$-Rezeptor zeigen

müsste und diesen zu aktiveren vermag, denn die psychedelischen Wirkungen von MMDA (**178**) lassen eher eine Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor als eine Monoamintransporter-Interaktion ähnlich dem Entaktogen MDMA (siehe Kapitel 7.5.6) vermuten. Auch für die beiden Verbindungen TMA (**7**) und MMDA (**178**) sind die Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor leider unbekannt.

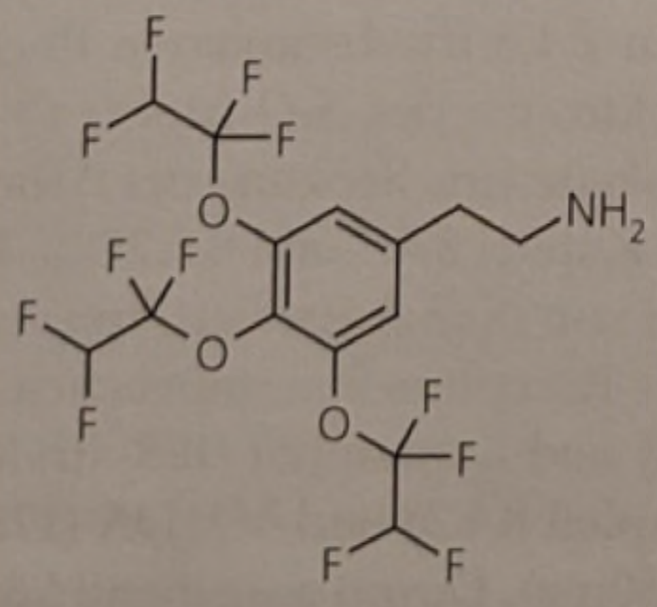
Werden in Mescalin alle drei MeO-Gruppen durch EtO-Gruppen ersetzt, so erhält man die Substanz Trescalin (Trisescalin oder TRIS; **109**) [94]. Sie erwies sich bei einer Dosierung von bis zu 240mg als inaktiv [19]. Diese Tatsache gibt wenig Anstoß zu weiteren Efforts für zusätzliche Tris-Scaline unternehmen.



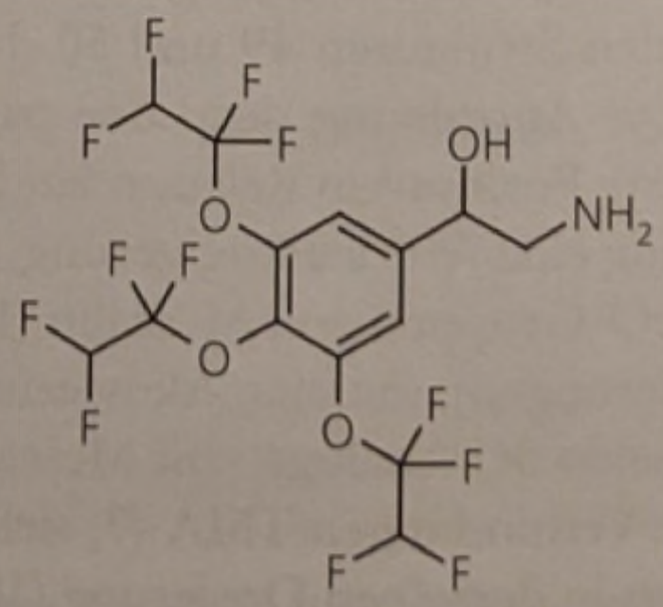
109; Trescalin; TRIS

>240mg

Die polyfluorierten Derivate **110**-**111** wurden 1979 von *Alpermann* und *Werner* beschrieben [96]. Sie gehören strukturell betrachtet auch zu den Tris-Scalinen (Tristetrafluoroescaline). Sie wurden zusammen mit anderen Tetrafluorethoxyphenethylaminen hergestellt und auf deren Wirkung an der Maus geprüft (siehe auch Kapitel 7.6.). Die Idee war, durch erhöhte Lipophilie die biologische Aktivität zu modulieren (mögliche erhöhte Hirngängigkeit). Die Autoren konnten für die beiden Verbindungen keine Teilwirkung einer sympatikomimetischen Wirkung finden. Im Unterschied zum isostrukturellen Mescalin (**1**) wurde für **110** keine halluzinogene Wirkung gefunden. Die Autoren wiesen auf die interessanterweise stark ausgeprägten Geschmackseigenschaften dieser Substanzen hin. Phenethylamine, die in ihrer Versuchsreihe nur eine Tetrafluorethoxygruppe trugen, schmeckten sehr süß mit leicht bitterem Nachgeschmack. Solche mit zwei Tetrafluorethoxygruppen waren gleichzeitig von bitterem sowie süßem Geschmack geprägt, und diejenigen mit drei Tetrafluorethoxygruppen schmeckten gallig bitter.

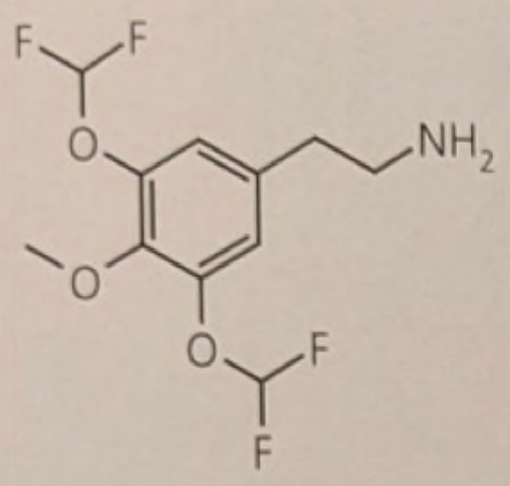


110

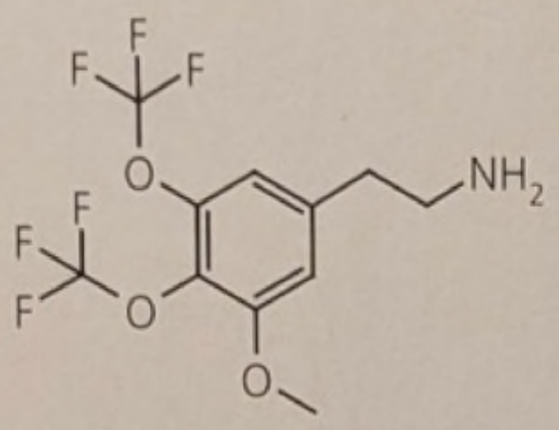


111

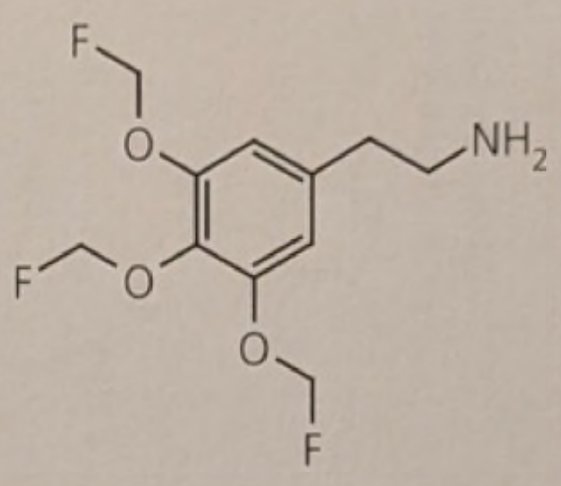
Allgemein kann gesagt werden, dass die Meta-Scaline sowie Asymb-Scaline ihre psychoaktive Wirkung verlieren (zumindest bis zu einer Dosierung, wo Mescalin (**1**) aktiv ist, in höheren Dosierungen wurden sie nicht getestet), sobald der/die R-Substituent(en) grösser werden als Et. Das kleinste Homologon der Symb-Scaline, Symbescalin (**107**) mit R= Et, ist inaktiv. Dabei kann die Frage gestellt werden, was für sonstige Reste, welche die molare Refraktion einer Et-Gruppe nicht stark überschreiten, zur Verfügung stehen. Ein Vinyloxysubstituent (H_2CCHO) oder Ethinyloxyrest (HCCO) macht das Molekül extrem hydrolyseempfindlich (siehe auch Viscalin (**66**) im Kapitel 8.4.8.2). Es wären jedoch durchaus Substanzen denkbar, die R = FH_2C, F_2HC oder F_3C tragen (z.B. Strukturen **112**-**114** und viele andere). Zumindest das Homo-Scalin DFM (**63**, Kapitel 8.4.8.2) und das Meta-Scalin MDFM (**99**) bewiesen, dass die Alkoxyfluorierung in Mescalin aktive Verbindungen hervorbringt und die Fluorierung die Potenz bezüglich Dosierung steigert.



112



113



113

8.4.9. Mescalinanaloga: Alkylthiomodifikationen im Arylteil (Thio-Scaline)

Die Thio-Scaline sind Mescalinanaloga, die ein Schwefelatom anstelle eines *O*-Atoms tragen. Es lassen sich dieselben Variationen durchspielen, die zuvor bei den Mescalinderivaten präsentiert wurden. Hinzu kommt die variable Position des Schwefels: Hierdurch sind insgesamt nicht nur fünf (wie bei den Mescalinderivaten, Kapitel 8.4.8), sondern 12 klassifizierte Typen möglich (Voraussetzung R = R; Abb. 18). Die *Nomenklatur* der Alkylthioanaloge von Mescalin kann wie in Abb. 19 dargelegt abgeleitet werden.

Die Namensgebung erfolgt im Prinzip wie bei den Scalinen, dazu kommt das Hinzufügen der Position des Schwefels mittels des Terms „Position"-thio, also z.B. 4-thio. Die Herkunft der Terme „Homo", „Meta", „Asymb", „Symb" sowie „Tris" sind bei den jeweiligen Scalinen erwähnt (siehe Unterkapitel in 8.4.8).

Mescalinanaloge Substanzen mit zwei oder drei Schwefelatomen sind bis dato nicht beschrieben.

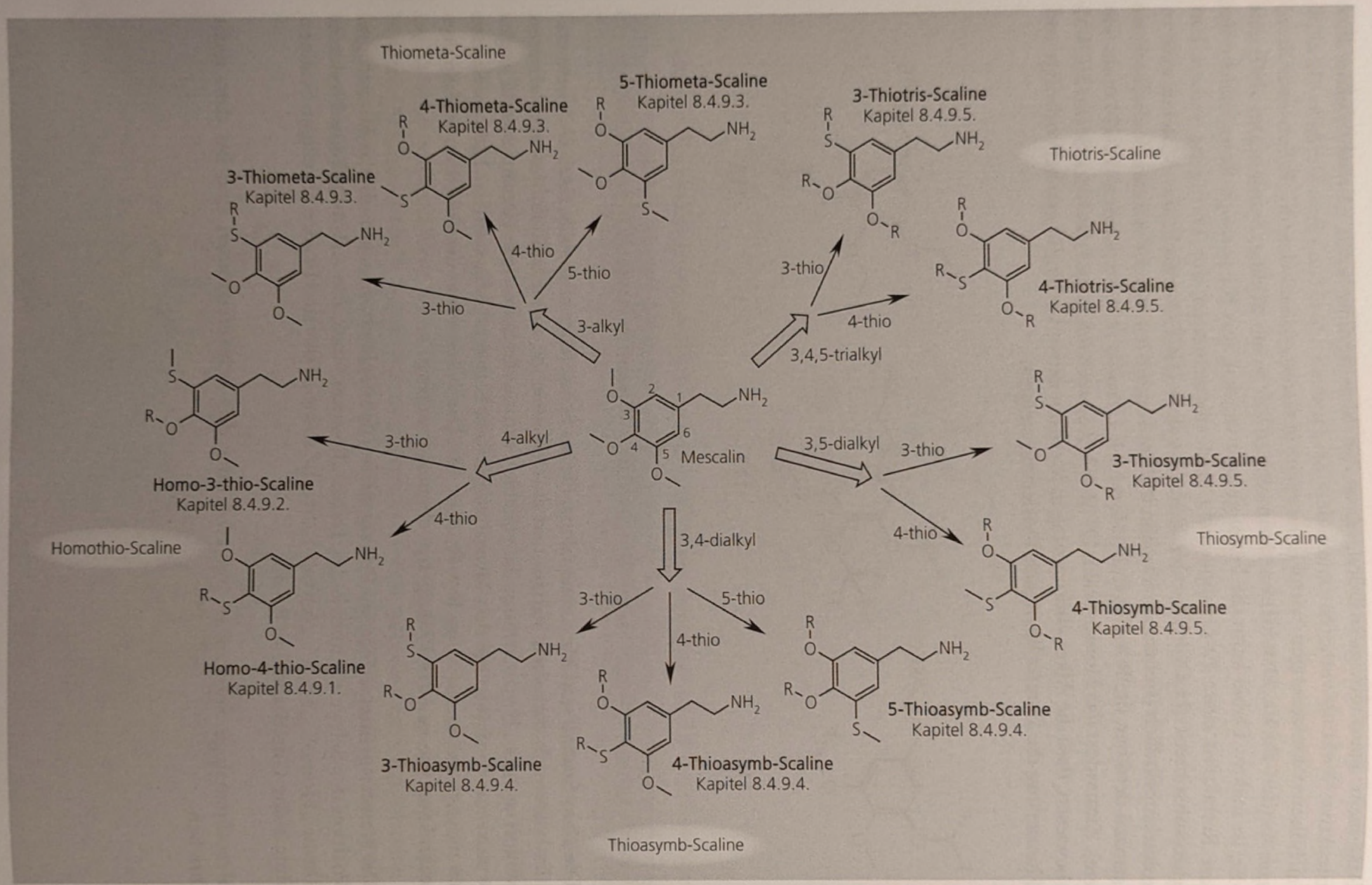


Abb. 18. Strukturelle Übersicht der Thio-Scaline: Alkylthioanaloga und -Homologa von Mescalin.

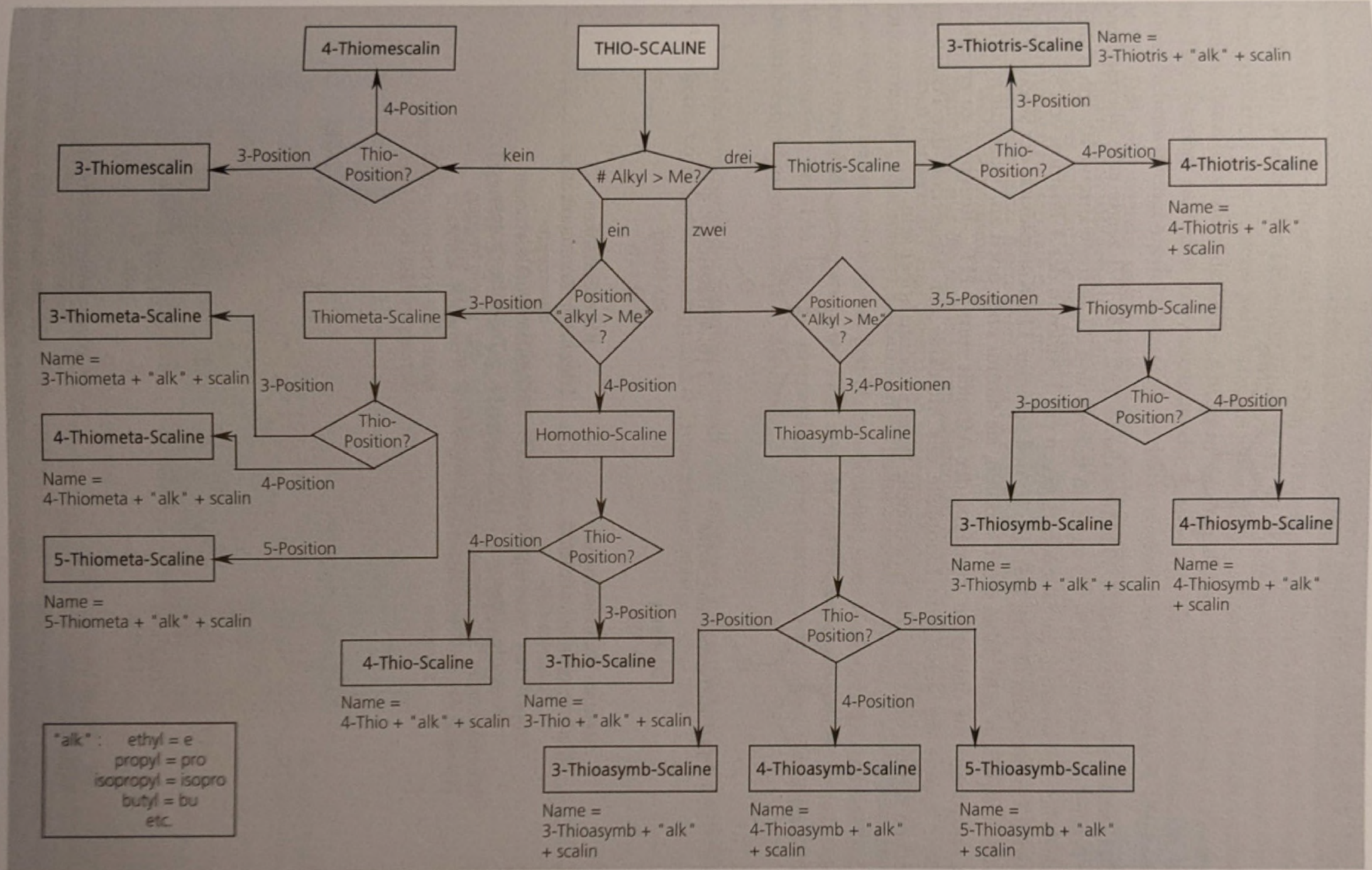
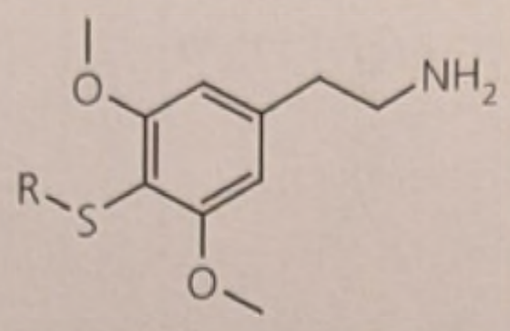
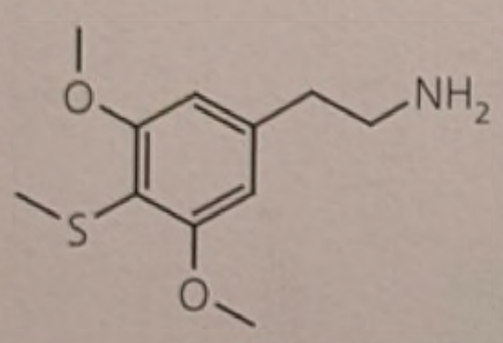


Abb. 19. Aufbau der Nomenklatur der Thio-Scaline.

8.4.9.1. Homo-4-thio-Scaline



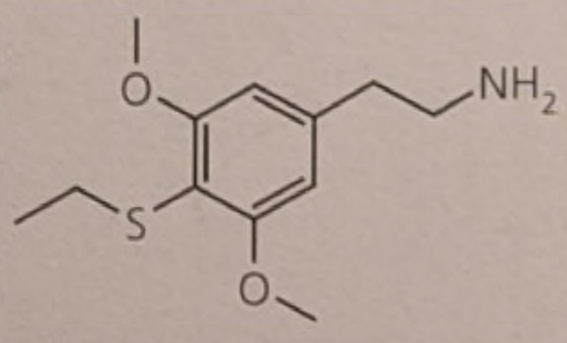
Das einfachste Thioderivat, 4-Thiomescalin (4-TM; **115**) [97] zeigte eine überraschend hohe Potenz im Menschen [19]: Es wirkt im Bereich von 20–40mg während 10–15h. Durch das einfache Austauschen des Sauerstoffs gegen ein *S*-Atom in der 4-Position von Mescalin (**1**) wird 4-Thiomescalin (4-TM; **115**) also 10-mal potenter. Die Komplexität der Wirkung auf die Versuchsperson geht dabei nicht verloren, sie nimmt eher noch zu. Vermutlich ist hier nicht unbedingt eine drastische Zunahme der Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor zu erwarten, vielmehr könnte die gesteigerte Lipophilie des Moleküls zur Steigerung der Potenz im Menschen führen, oder auch die funktionelle Potenz könnte höher sein.



115; 4-Thiomescalin; 4-TM

20-40mg
10-15h

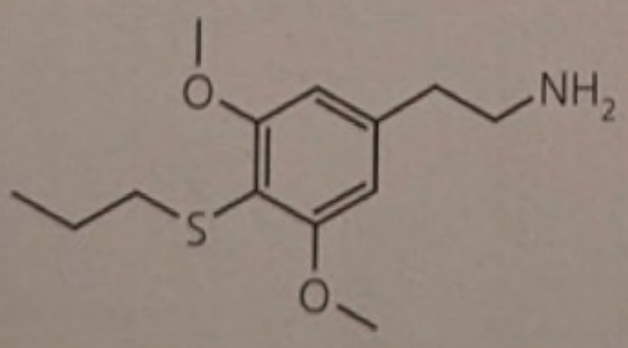
Mentale Veränderungen
Klarheit, gesprächsfördernd
Teilweise CEV
Körperliches Unbehagen
(Krämpfe, Zittern)
Beeinträchtigter Gleichgewichtssinn
Teilweise Anorexie und Anästhesie
Komplex



116; 4-Thioescalin; 4-TE

20-30mg
9-12h

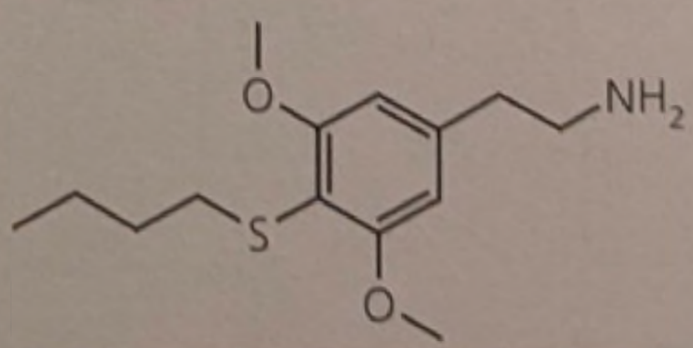
Klare Gedanken
Erleichterte Kommunikation
Introspektiv
Visuelle Veränderungen
Teilweise Fantasy
Nur wenig Imagery
Sinnlich, amüsant
Muskuläre Verspannungen
Schweregefühl, body load



117; 4-Thioproscalin; 4-TP

20-25mg
10-15h

Starke Imagery (CEV)
Teilweise visuelle Veränderungen
Schweregefühl
Körperliche Schwierigkeiten



118; 4-Thiobuscalin; 4-TB

60-120mg
~8h

Keine psychedelischen Effekte
Euphorie
Sich gut fühlen
Seltener körperliches Unbehagen

Das Homologisieren der 4-Methylthiogruppe lässt wiederum eine Vielzahl an neuen Substanzen zu; jedoch wurden bis anhin lediglich drei weitere Derivate hergestellt und erforscht [19, 94]: 4-Thioescalin (4-TE; **116**), 4-Thioproscalin (4-TP; **117**) und 4-Thiobuscalin (4-TB; **116**). Wie bei den Homo-Scalinen (**1**, **15**, **52**, **57**; siehe Kapitel 8.4.8.2) kann hin zum Propoxyderivat eine – wenn auch weniger ausgeprägte – Zunahme der Potenz beobachtet werden; danach ist eine deutliche Abnahme zu beobachten (Butoxyderivat 4-Thiobuscalin; **118**). Es zeigt sich, dass mit zunehmender Kettenlänge die Potenz zunimmt, die physischen Nebenwirkungen jedoch ebenfalls verstärkt werden. Das Butylderivat 4-Thiobuscalin (4-TB; **118**) zeigt weitaus weniger physische Nebenwirkungen, jedoch sind die psychedelischen Effekte auch weitgehend verlorengegangen: Im Dosis-Bereich von 60–120mg wurden unabhängig der Substanzmenge mehr oder weniger identische Effekte beobachtet; Die Versuchspersonen fühlten sich euphorisch und wohl [19]. Sonstige Veränderungen wurden nicht festgestellt. Eine kurze Kette (Me) führt zu psychedelischer Wirkung, eine lange Kette (Bu) zu einer Wohlfühlwirkung [19].

Bis heute sind nur die vier zuvor erwähnten Substanzen (**115**-**118**) bekannt. Ihre Daten geben einen Hinweis auf eine Vielzahl an weiteren Möglichkeiten: Substituenten am 4-*S* wie Difluoromethyl, Fluoroethyl, Difluoroethyl, Trifluoroethyl, Isopropyl (um den Substituenten eher klein zu halten, wie z.B. bei den Homo-Scalinen, siehe Kapitel 8.4.8.2), oder Allyl (um evtl. die Potenz zu steigern wie im Falle von AL (**54**)), oder gar Methallyl (starke visuelle Veränderungen bei MAL (**55**)) zu untersuchen, wäre durchaus vorstellbar. Was wäre wohl mit Disulfidverbindungen wie 4-R = Me-S-S?

Anschließend wird der parallele Verlauf der mittleren Dosierungen, bei Variation der 4-Alkylkette, von Homo-Scalinen und 4-Thioscalinen gezeigt (Abb. 20).

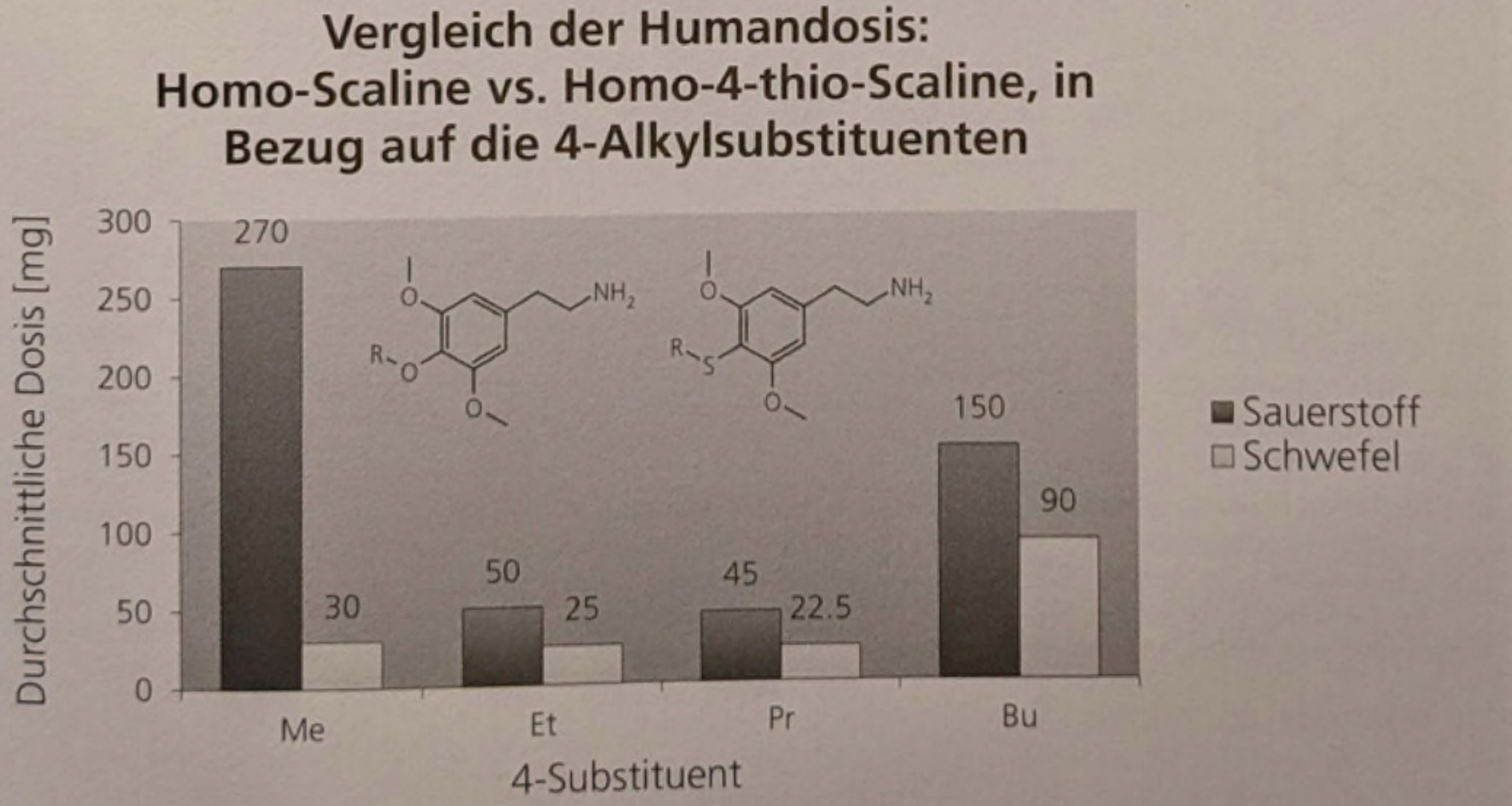
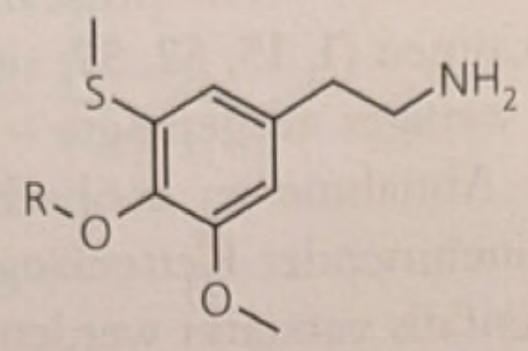


Abb. 20. Vergleich der Humandosis der Scaline und ihre Schwefel-Analoga [19]. Die Werte für Alkyl = Bu sind nur vage Werte; bei der angegebenen Dosierung waren eher schwache Effekte zu erfahren.

8.4.9.2. Homo-3-thio-Scaline



Die Homo-3-thio-Scaline werden in der 4-Position derivatisiert, tragen das *S*-Atom jedoch in der 3-Position. Es sind bis anhin lediglich zwei Substanzen bekannt und im Menschen untersucht worden [19, 94, 97]: 3-Thiomescalin (3-TM; **119**) und 3-Thioescalin (3-TE; **120**). Während das Einführen eines *S*-Atoms in der 4-Position von Mescalin (**1**) eine rund 10-fache

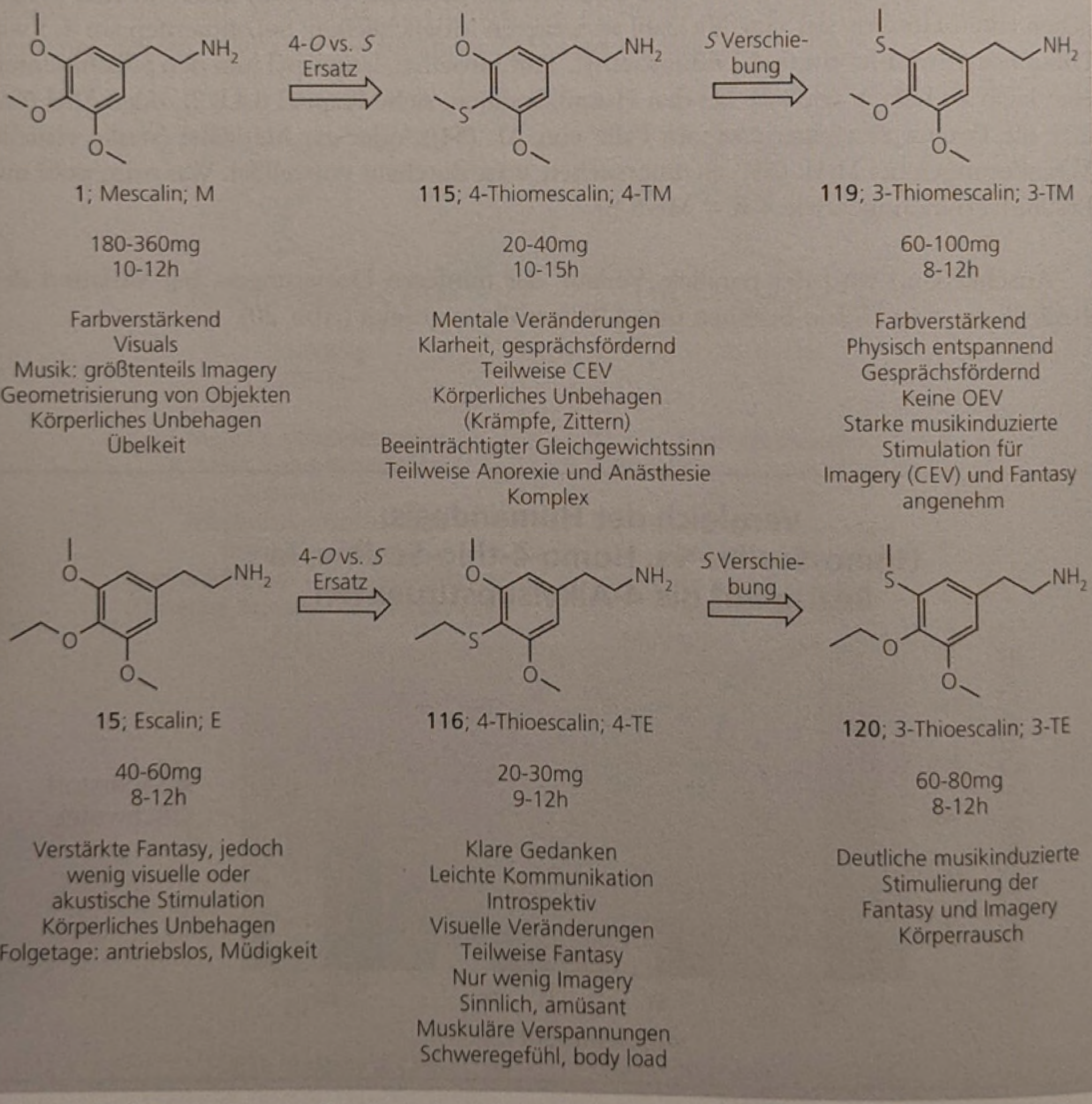


Abb. 21. Einfluss des Sauerstoffersatzes durch Schwefel in Mescalin (**1**) und Escalin (**15**) auf Humandosis und Wirkzeit [19]. Angabe der qualitativ beobachteten Effekte (siehe dazu auch Diskussion in 8.4.8.1).

Erhöhung der Potenz zur Folge hat, bewirkt das Einführen in die 3-Position (*meta*) eine rund 4-fache Steigerung gegenüber Mescalin (**1**, Abb. 21). Die wahrgenommenen Effekte des 3-Thiomescalin (**119**) sind insgesamt als angenehmer eingestuft worden als die von 4-Thiomescalin (**115**) [19].

Bei 4-Thioescalin (4-TE; **116**) und 3-Thioescalin (3-TE; **120**) [19] sind ebenfalls Dosis- und Wirkungsunterschiede zu beobachten (Abb. 21).

Bei der Evaluierung der aktiven Dosis einer neuen Substanz stellt sich jeweils die Frage, ob man aufgrund von Analogien Prognosen machen kann. *Shulgin* präsentierte zwei mögliche lineare Ansätze (Abb. 22, A und B) für die Voraussage der aktiven Dosis von 3-Thioescalin (3-TE; **120**) [19]. Der erste Ansatz würde im Vergleich zu Mescalin (**1**) eine rund 20-fache Potenz für 3-TE (**120**) und eine Dosierung von 10–20mg voraussagen.

Eine weitere Gegenüberstellung kann gemacht werden (Abb. 22, B) [19]. So würde man für **120** eine aktive Dosis im Bereich von etwa 60–100mg voraussagen, was ziemlich nahe an der effektiven Dosis von 60–80mg liegt. Es ist jedoch Vorsicht geboten, solche linearen Beziehungen anzuwenden, und vermutlich hat die zweite Darstellung nicht mehr Signifikanz als die erste [19]. Wie *Shulgin* erörterte, wird ohnehin nur das Testen einer Substanz im Menschen die definitive Antwort geben können.

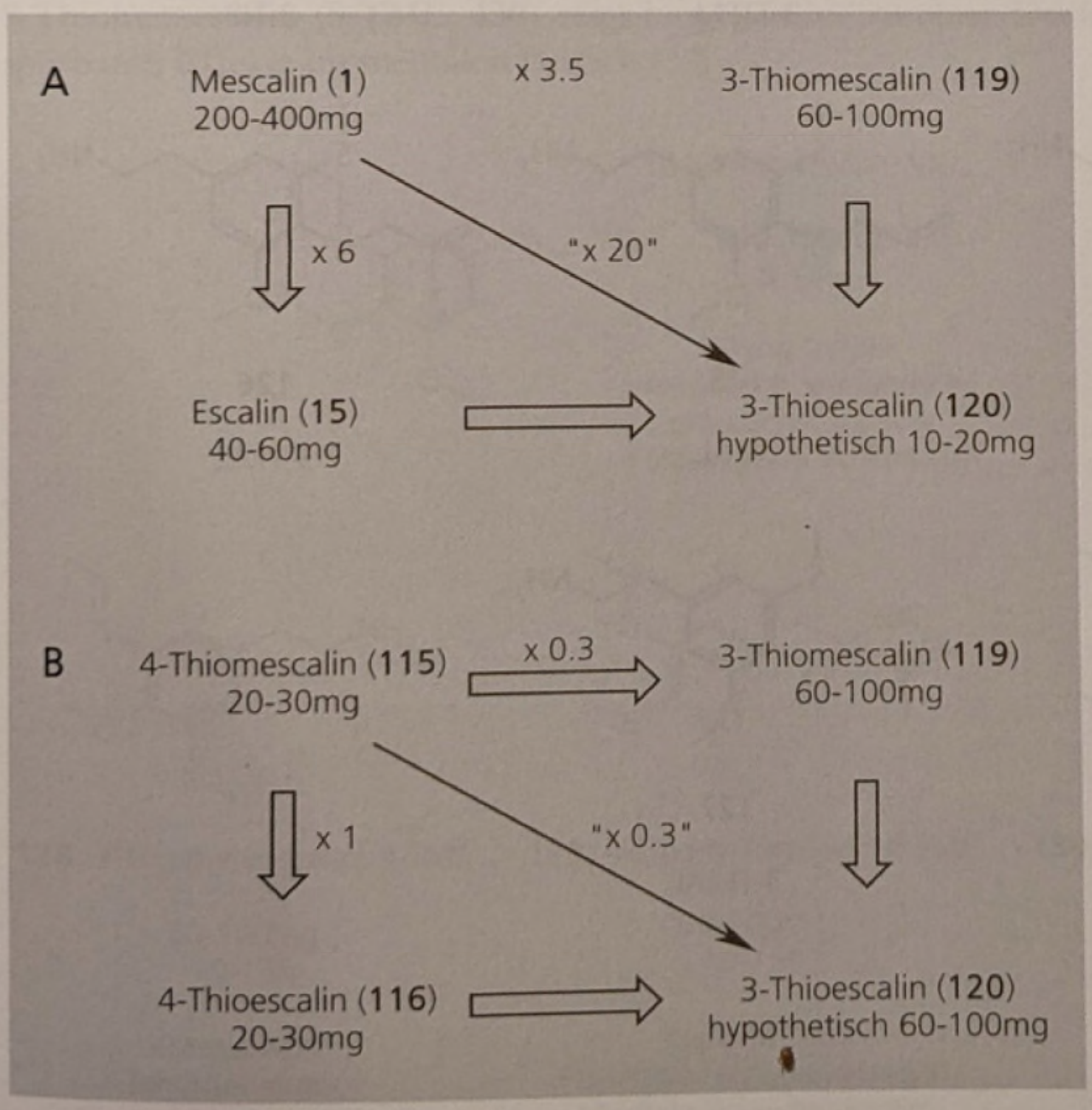
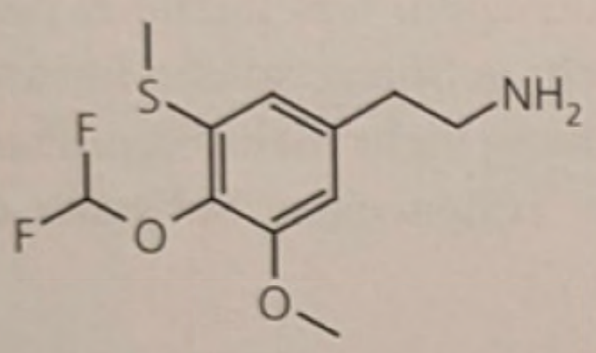


Abb. 22. Können durch lineare Überlegungen die aktiven Humandosen prognostiziert werden [19]? Im Falle vom Schema B kommt man dem tatsächlichen Wert ziemlich nahe (60–80mg). Doch es gilt, bei solchen Überlegungen Vorsicht walten zu lassen, da allgemein keine Linearität herrscht und multidimensionale Effekte zum Tragen kommen.

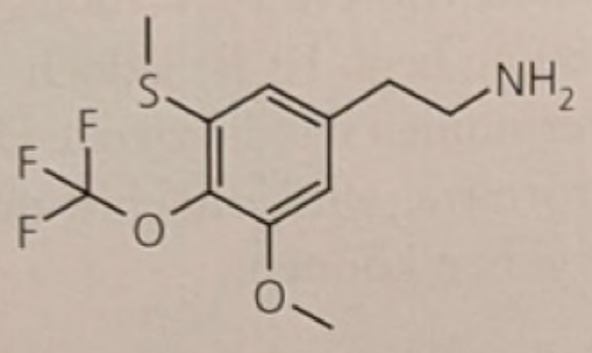
An dieser Stelle sei auch noch vermerkt, dass das Ersetzen einer 3-MeO-Gruppe durch einen MeS-Substituenten innerhalb der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine zu einer Steigerung der Potenz im Menschen führt (im Falle Mescalin, **1** zu 3-Thiomescalin, **119**), oder sie zumindest aufrechterhält (Escalin, **15** zu 3-Thioescalin, **120**); dies steht im Kontrast zu den 2,4,5-trisubstituierten Derivaten, wo der Ersatz der 2-MeO (Faktor >10) oder 5-MeO (Faktor >5) durch einen MeS-Substituenten eine massive Senkung der Potenz im Menschen bewirkte (siehe Kapitel 8.5.21 für Details).

Es liegen Daten zu den Wirkungen im Menschen von lediglich zwei Substanzen (**119** und **120**) der Homo-3-thio-Scaline vor [19]. Diese legen jedoch sehr nahe, dass viele der Homologisierungen, die bei den Homo-Scalinen getätigt wurden (siehe Kapitel 8.4.8.2), auch hier angewendet werden könnten (z.B. Strukturen **121**-**127**) und interessante Wirkverbindungen hervorbringen würden, inklusive Fluorierungen aller Art!



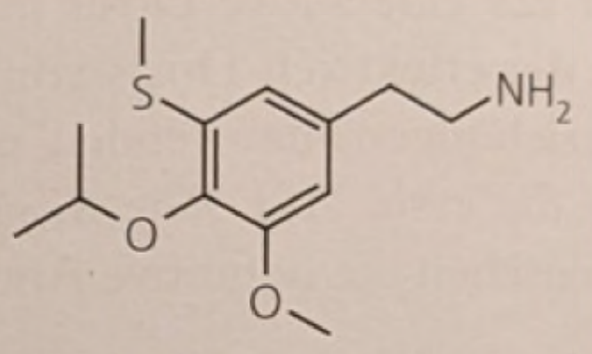
121

3-TDFM



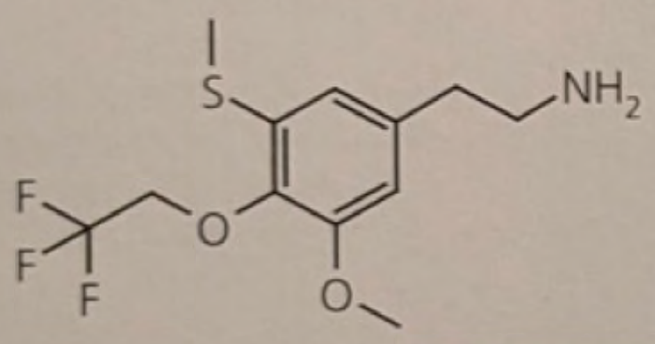
122

3-TTFM



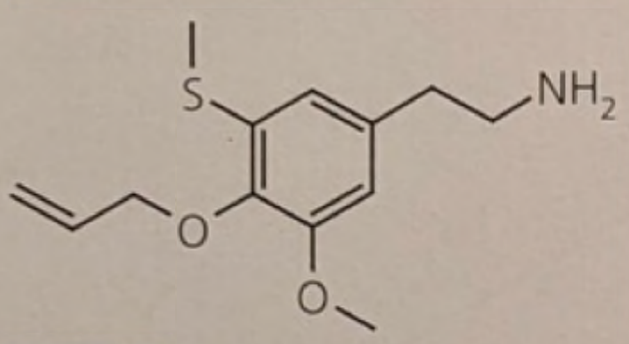
123

3-TIP



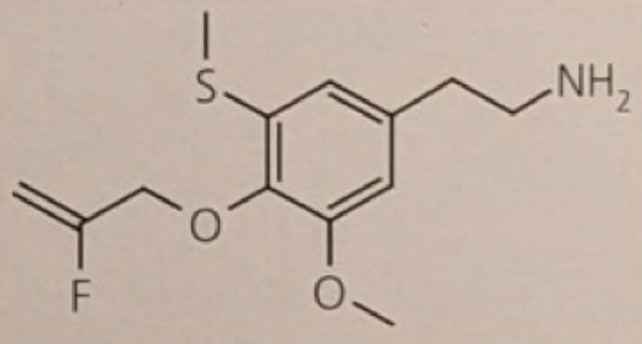
124

3-TTFE



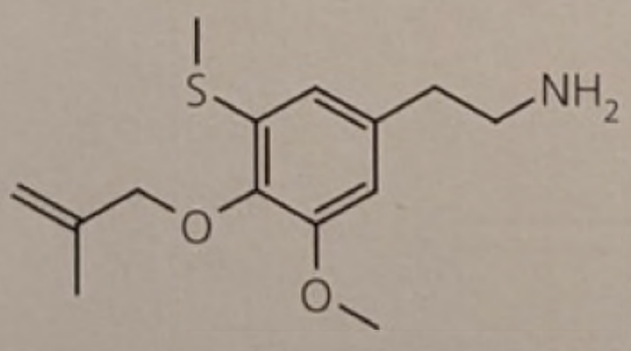
125

3-TAL



126

3-TFAL

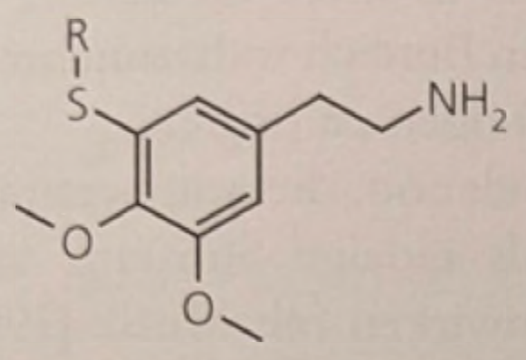


127

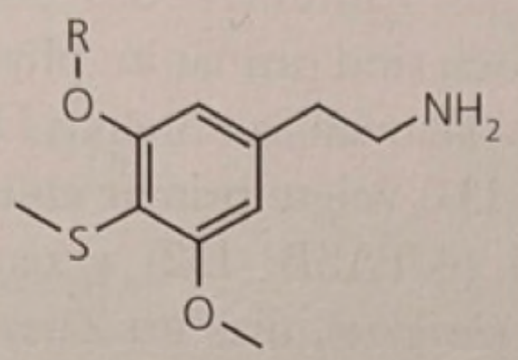
3-TMAL

8.4.9.3. Thiometa-Scaline

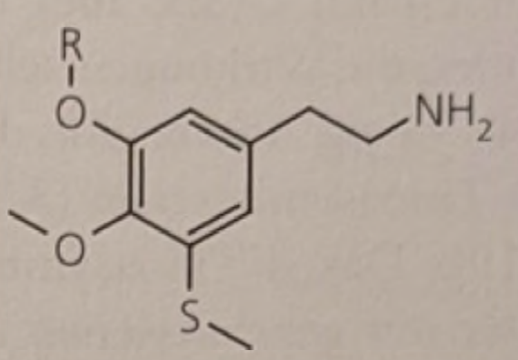
Bei den Thiometa-Scalinen wird einerseits in der *meta*-Position der Alkylsubstituent variiert, andererseits kann gleichzeitig die Position des Schwefels auch variieren. Dadurch ergeben sich drei mögliche Kombinationen.



3-Thiometa-Scaline

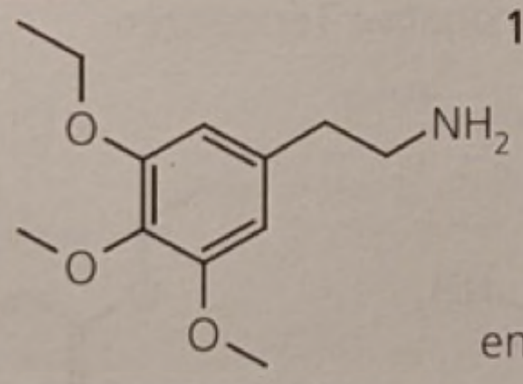


4-Thiometa-Scaline



5-Thiometa-Scaline

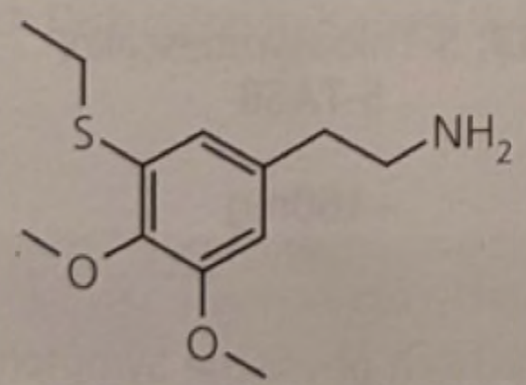
Es wurden hier nur die Ethylanaloga hergestellt und geprüft [19, 94]. Obschon nur wenig Information zur Wirkung im Menschen zur Verfügung steht, zeichnet sich ab, dass das 3-Thiometaescalin (3-TME; **128**) noch einige positive Eigenschaften des Metaescalins (ME; **101**) mit sich bringt [19]. Wird der Schwefel in die 4-Position hin zu 4-Thiometaescalin (4-TME; **129**) verschoben, so sind deutliche körperliche Nebenwirkungen spürbar; auch im mentalen Bereich erwies sich die Wirkung als schwierig und in den Folgetagen immer noch als unangenehm (Lethargie, schwieriges Einordnen von Emotionen). Das dritte Analog, das 5-Thiometaescalin (5-TME; **130**) zeigt hingegen bis zu einer Dosierung von 200mg keine spürbaren Effekte im mentalen Bereich [19].



101; Metaescalin; ME

200-350mg
8-12h

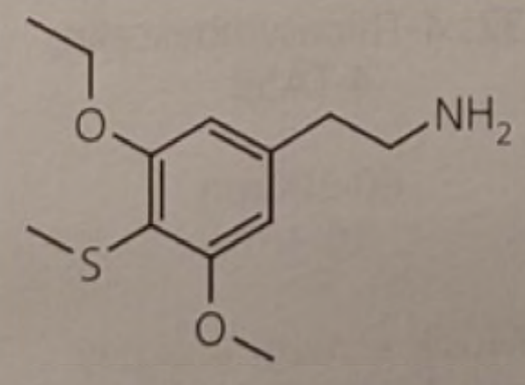
Wenig Visuals
energetisch, euphorisch,
gesprächsfördernd
Folgetage: Gute Energie



128; 3-Thiometaescalin; 3-TME

60-100mg
10-15h

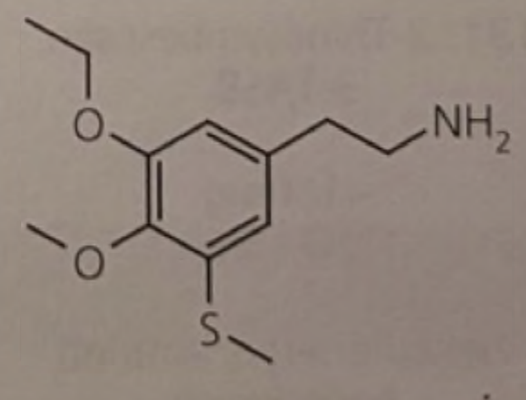
Introspektiv
Erhöhter Humor
(keine Visuals erwähnt)



129; 4-Thiometaescalin; 4-TME

60-100mg
10-15h

Keine Visuals
Physische Nebenwirkungen
Mentale Schwierigkeiten
Folgetage: Lethargie



130; 5-Thiometaescalin; 5-TME

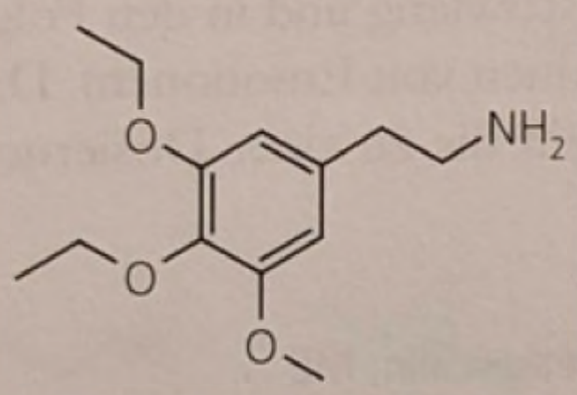
>200mg

8.4.9.4. Thioasymb-Scaline

Wie bei den Thiometa-Scalinen wurden auch bei den Thioasymb-Scalinen jeweils nur die Ethyl-Analoga hergestellt und im Menschen geprüft [19, 94]. Die drei möglichen Thioasymbescaline sind allesamt eher uninteressant: Zwar werden sie im Vergleich zu Asymbescalin (ASB; **106**) durch das Einführen des Schwefels in ihrer Dosierung etwas potenter, die Wirkungen selbst jedoch sind primär im physischen Bereich wahrzunehmen, so dass es wenig Anreiz gibt, diese Substanzen in höheren Dosierungen zu prüfen.

3-Thioasymbescalin (3-TASB; **131**) zeigte primär eine Stimulation, die amphetaminartig ist [19]. Das 4-Thioasymbescalin (4-TASB; **132**) erzeugte als einzige Substanz visuelle Muster mit geschlossenen Augen (*imagery*), dies im Zusammenwirken mit Musik [19]. Das 5-Thioasymbescalin (5-TASB; **133**) zeigte bis zu der geprüften Dosierung von 160mg hauptsächlich physische Symptome [19].

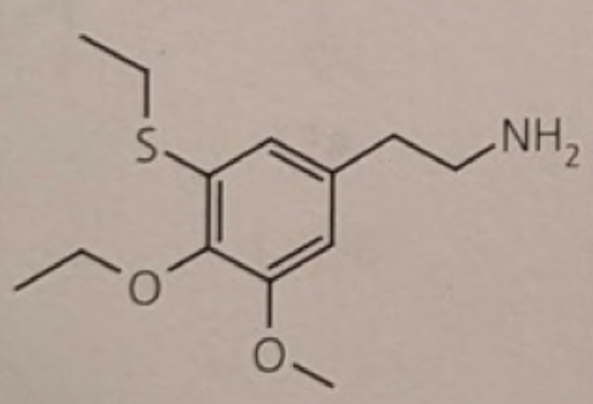
4-TASB (**132**) ist möglicherweise deshalb die aktivste Verbindung innerhalb der Thioasymbescaline, weil es den Schwefel in der gegenüber Modifikationen tolerantesten 4-Position trägt. Man kann auch noch die in Abb. 23 gezeigte Gegenüberstellung machen, auf die hier nicht weiter eingegangen wird.



106; Asymbescalin; ASB

200-280mg
10-15h

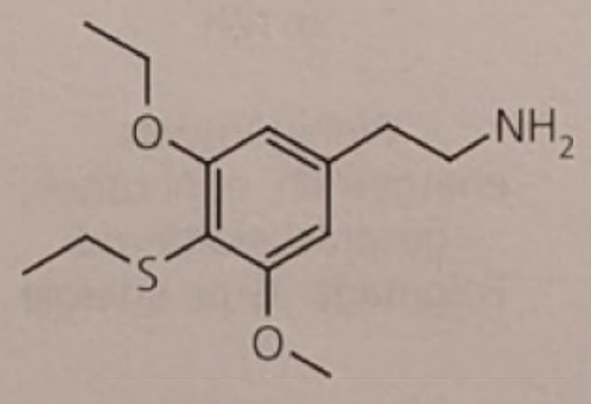
Wenig visuelle Stimulation
Leicht negative Tendenzen



131; 3-Thioasymbescalin; 3-TASB

~160mg
10-18h

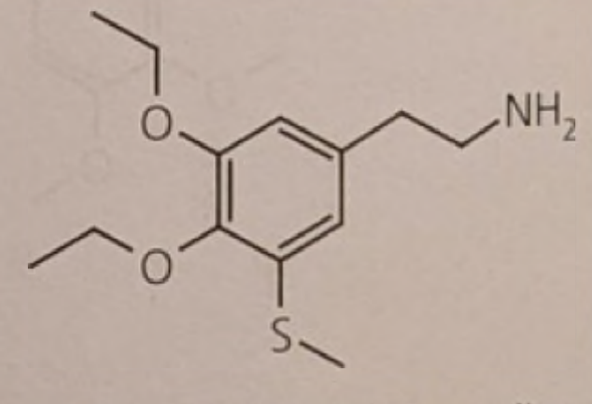
Viel adrenerger Antrieb
Anorektisch



132; 4-Thioasymbescalin; 4-TASB

60-100mg
10-15h

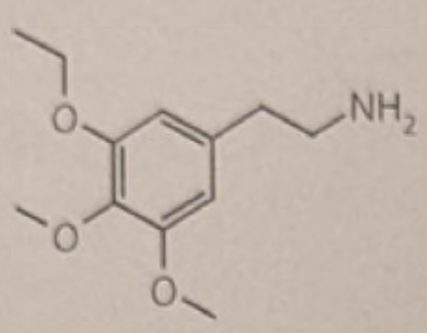
Musik erzeugt Imagery
Physische Nebenwirkungen
Leicht negative Tendenzen



133; 5-Thioasymbescalin; 5-TASB

~160mg
~8h

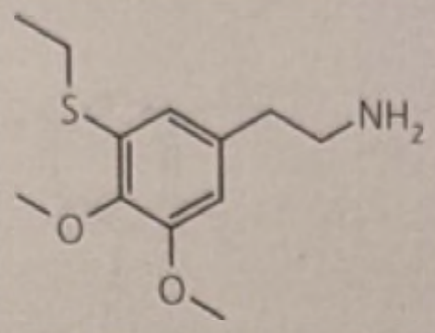
Hauptsächlich physische Symptome
Mental nicht aufregend



101; Metaescalin; ME

200-350mg
8-12h

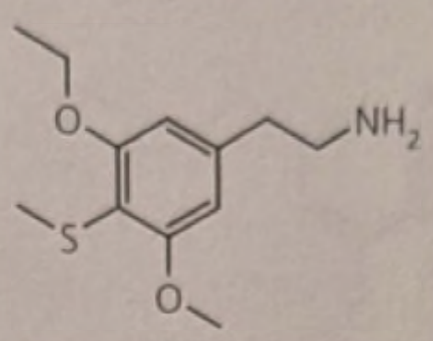
Wenig Visuals
energetisch, euphorisch, gesprächsfördernd
Folgetage: Gute Energie



128; 3-Thiometaescalin; 3-TME

60-100mg
10-15h

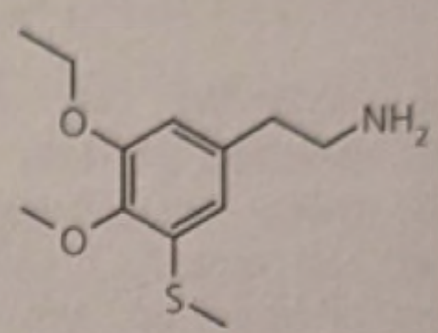
Introspektiv
Erhöhter Humor
(keine Visuals erwähnt)



129; 4-Thiometaescalin; 4-TME

60-100mg
10-15h

Keine Visuals
Physische Nebenwirkungen
Mentale Schwierigkeiten
Folgetage: Lethargie

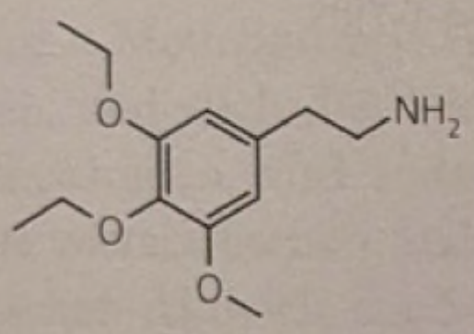


130; 5-Thiometaescalin; 5-TME

>200mg

Keine Wirkungen bis zur geprüften Dosis

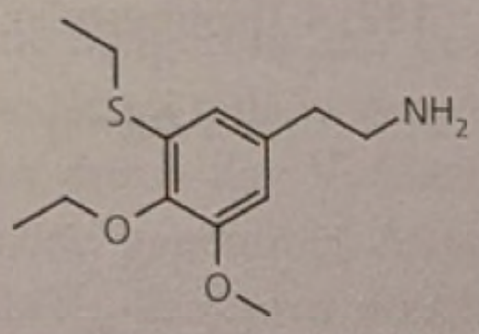
4-Me zu 4-Et Expansion



106; Asymbescalin; ASB

200-280mg
10-15h

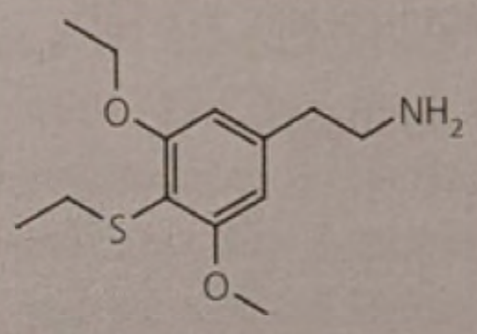
Wenig Visuals
Leicht negative Tendenzen



131; 3-Thioasymbescalin; 3-TASB

~160mg
10-18h

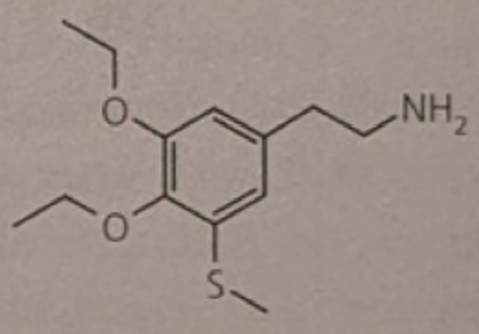
Viel adrenerger Antrieb
Anorektisch



132; 4-Thioasymbescalin; 4-TASB

60-100mg
10-15h

Musik erzeugt Imagery
Physische Nebenwirkungen
Leicht negative Tendenzen



133; 5-Thioasymbescalin; 5-TASB

~160mg
~8h

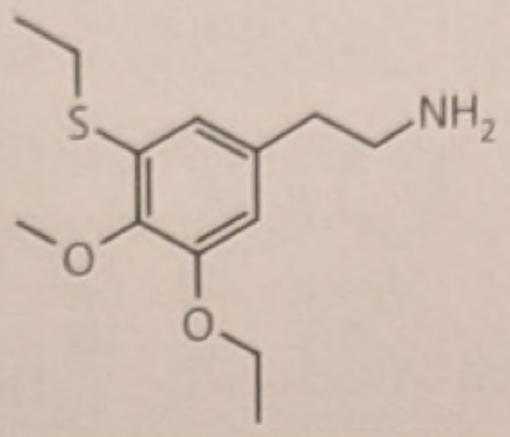
Hauptsächlich physische Symptome
Mental nicht aufregend

Abb. 23. Expansion des 4-Substituenten diverser Scaline und dessen Einfluss auf die Humandosis und Wirkzeit [19]. Während die Dosisangaben bereits einen Unsicherheitsfaktor aufweisen, können die genannten Eigenschaften nur als Anhaltspunkte betrachtet werden, da sie sehr subjektiv sind (siehe dazu auch Diskussion in Kapitel 8.4.8.1).

8.4.9.5. Thiosymb-Scaline und Thiotris-Scaline

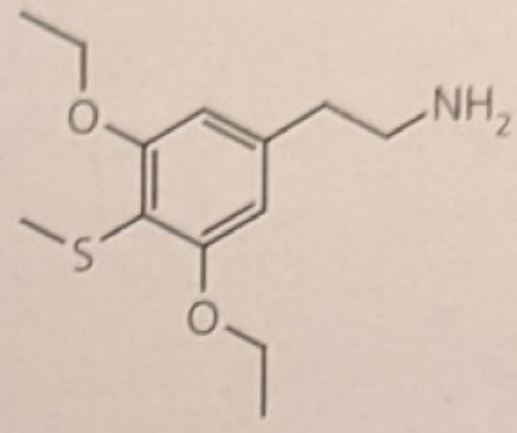
Von den Thiosymb-Scalinen sowie Thiotris-Scalinen wurden auch nur die Ethylanaloga hergestellt und im Menschen untersucht [19, 94]: Gründe dafür sind darin zu finden, dass diese Derivate (3-Thiosymbescalin; 3-TSB; **134**, 4-Thiosymbescalin; 4-TSB; **135**, und 3-Thiotrisescalin (auch 3-Thiotrescalin); 3-T-TRIS; **136**, 4-Thiotrisescalin (auch 4-Thiotrescalin); 4-T-TRIS; **137**) bis zu den geprüften Dosierungen allesamt inaktiv waren.

Zu guter Letzt wurde das rigide Thiomescalin-Analogon SBat (**138**) von *Parker* untersucht [98]. Es zeigte am MDL 100,907 markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor eine Affinität von K_i= 476nM.



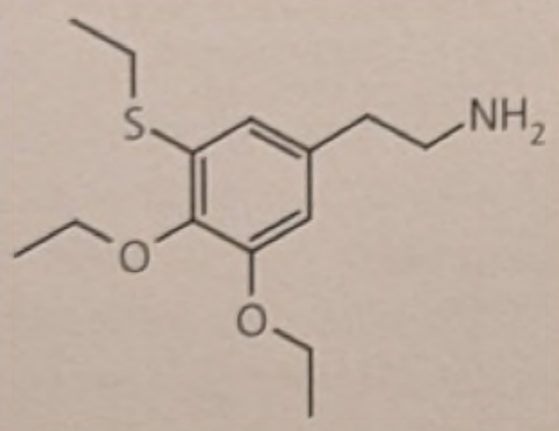
134; 3-Thiosymbescalin; 3-TSB

>200mg



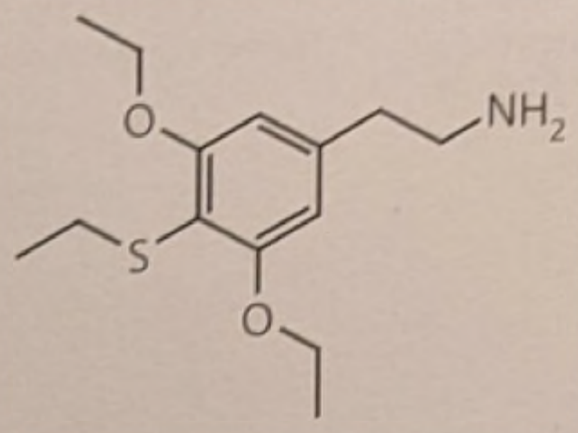
135; 4-Thiosymbescalin; 4-TSB

>240mg



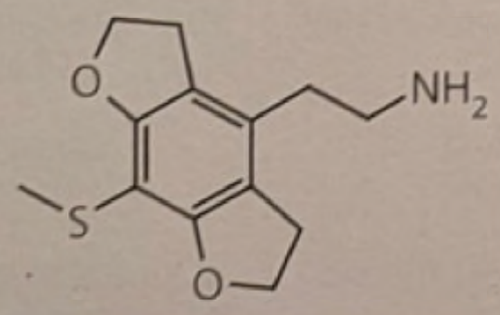
136; 3-Thiotrisescalin; 3-T-TRIS

>160mg



137; 4-Thiotrisescalin; 4-T-TRIS

>200mg



138

SBat

8.4.10. Die 3C-Derivate der Scaline

Unter die sogenannten 3C-Derivate der Scaline fallen diejenigen Substanzen, die eine identische Struktur mit einem Scalin und dabei eine zusätzliche α-Methylgruppe haben. Sie weisen also 3 C-Atome in der Seitenkette auf und heißen 3C-Scaline (Abb. 24).

Bis anhin wurden nur wenige 3C-Derivate innerhalb der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine untersucht. Es stehen wenige Daten zur Verfügung [19, 69, 85], um Aussagen machen zu können. Hergestellt und untersucht wurde bis heute eine kleine 3C-Serie der Homo-Scaline (3C-Homo-Scaline), jedoch keine anderen 3C-Scaline oder 3C-Thioscaline (siehe Abb. 25 und 26). Bis anhin zeichnet sich ab, dass bei den 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen durch das Einführen einer α-Methylgruppe die Dosis im Menschen nur

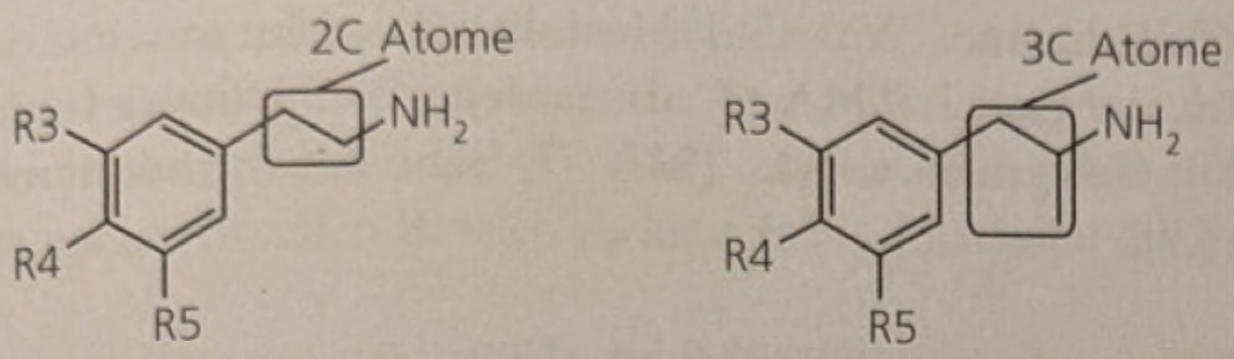


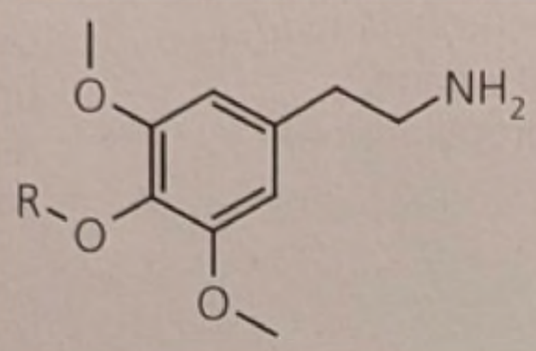
Abb. 24. Definition der 2C- und 3C-Derivate. Bezeichnet wird dabei die Anzahl C-Atome der Seitenkette; der Abstand zwischen Aryleinheit und der Aminfunktion bleibt dabei gleich (Ar-C-C-N). Gezeigt an den 3,4,5-substituierten Derivaten (es sind auch 2C- und 3C-Derivate mit anderen Substitutionsmustern am Aromaten möglich).

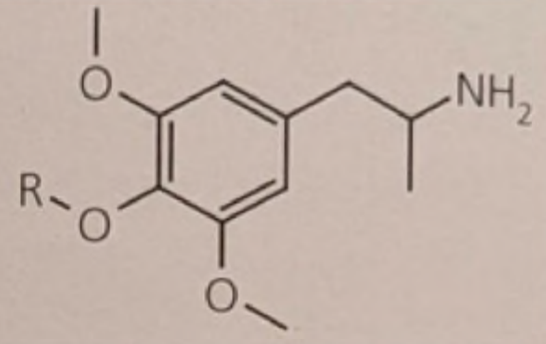
leicht gesteigert wird und die Wirkdauer in etwa gleich bleibt (Tabelle 3; mit Ausnahme von TMA (**7**): es wirkt deutlich kürzer; siehe TMA (**7**) im Kapitel 8.4.3). Dies unterscheidet die 3,4,5-trisubstituierten von den 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen: bei letzteren kann eine α-Methylgruppe eine Steigerung der Potenz im Menschen um bis zu Faktor 10 bewirken, und auch die Wirkzeit ist teils massiv erhöht. Bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen wird zudem durch das Vorhandensein einer α-Methylgruppe eine Erhöhung der metabolischen Stabilität gegenüber Aminoxidasen, der Lipophilie und auch der intrinsischen Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor erzielt, jedoch erfolgt keine Steigerung der Affinität (siehe Kapitel 8.5.15). Ob dies alles auch bei den 3,4,5-trisubstituierten 3C-Derivaten zutrifft, ist bis anhin nur ungenügend untersucht worden. Vermutlich erhöht aber auch hier die α-Methylgruppe durch Steigerung der Lipophilie die biologische Aktivität (z.B. bessere Penetration der Blut-Hirn-Schranke). Ob die intrinsische Aktivität am Rezeptor wie bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen durch die α-Methylgruppe ebenfalls gesteigert ist, ist derzeit nahezu unbekannt; zumindest gibt der Vergleich der intrinsischen Aktivität von Mescalin (**1**) mit TMA (**7**) erste Hinweise für diesen Trend: *Moya* et al. verglichen die funktionelle Selektivität (Aktivierung der Phospholipase (PLA_2) und Phospholipase C (PLC) Stimulation) von verschiedenen 2C/3C-Paaren (alle 2,4,5- außer eines 3,4,5-Serie) am h5-HT_{2A}- und h5-HT_{2C}-Rezeptor [99] (siehe auch Kapitel 8.5.20 zur Definition der funktionellen Selektivität). Am h5HT_{2A}-Rezeptor zeigte TMA (**7**, und alle getesteten 3C-Derivate der 2,4,5-Serie) für beide Signalpfade eine höhere relative *Efficacy* (Inositolphosphat(IP)-Akkumulation und Arachidonsäure(AA)-Freisetzung) als Mescalin (**1** und alle entsprechenden 2C-Derivate). Dieser Trend (3C > 2C) wurde zuvor in Phosphoinositid-Hydrolyseversuchen mehrfach bestätigt (zusammengefasst in [99]). Am h5-HT_{2C}-Rezeptor hingegen konnte kein konsistenter Effekt der α-Methylgruppe festgestellt werden [99]: Mescalin (**1**) und TMA (**7**, sowie die anderen geprüften 2C/3C Paare) wiesen für beide Pfade eine vergleichbare *Efficacy* auf.

Da Phenylalkylamine mit einer 3,4,5-Tri-*O*-Substitution offenbar von anderen Aminoxidasen metabolisiert werden als diejenigen mit einer 2,4,5-Tri-*O*-Substitution (z.B. 2C-O- oder MRM-Derivate, siehe Kapitel 8.5.5 und 8.5.6), könnten bei dieser Wechselwirkung anders ausgeprägte Einflüsse durch eine α-Methylgruppe erfolgen. Im Kapitel 8.6 sind die relativen Deaminierungsraten aller möglichen methoxylierten Phenethylamine gegeben (Kaninchenleber), wobei Unterschiede festgestellt wurden [13].

Es gibt erste Hinweise auf Unterschiede beim Metabolismus von 2C/3C-Derivaten der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine: Während Mescalin (**1**) nicht mit humanem Cytochrom CYP2D6 interagierte, erwies sich TMA (**7**) als moderat kompetitiver Inhibitor des CYP2D6 (Humanleber) [20]. Trotzdem wurde TMA (**7**) sehr rasch von humanen Lebermikrosomen metabolisiert [20].

Tabelle 3. Vergleich der Dosierungen (Hydrochloride) und Wirkdauer diverser Homo-Scaline mit ihren 3C-Analogen. Synthese und Werte von *Trachsel* et. al falls nicht anders vermerkt [70, 85, 100, 101].





R	2C-Derivate			3C-Derivate		
	Verbindung	Dosis	Dauer	Verbindung	Dosis	Dauer
H_3C-	**1**; M[a]	180–360mg	10–12h	**7**; TMA[a]	100–200mg	6–8h
F, F	**63**; DFM	50–100mg	12–18h	**139**; 3C-DFM		
	15; E[a]	40–60mg	10–12h	**140**; 3C-E[a]	30–60mg	8–12h
F	**67**; FE	≥75mg	~6h	**141**; 3C-FE	>24mg[b]	
F, F	**68**; DFE	40–80mg	8–12h	**142**; 3C-DFE	22mg	~10h[d]
F, F, F	**69**; TFE	30–65mg	12–18h	**143**; 3C-TFE	30mg	~15h[d]
	52; P[a]	30–60mg	10–12h	**144**; 3C-P		
F	**70**; FP	60–150mg	3–5h	**145**; 3C-FP	25mg od. mehr	~8h[d]
	16; IP[a]	40–80mg[a]	10–16h	**146**; 3C-IP		
	58; IB	60–100mg	8–12h	**147**; 3C-IB		
	54; AL[a]	20–35mg[a]	8–12h	**148**; 3C-AL	15–30mg	8–12h
	55; MAL[a]	40–65mg	12–16h	**149**; 3C-MAL		
	61; BZ[d]			**100**; 3C-BZ[a]	25–200mg	18–24h

a) Werte aus [19]. b) Nicht ausreichend untersucht. c) Nicht ausreichend untersucht, um einen Bereich angeben zu können. d) Synthese *Trachsel*, *Lehmann* und *Hadorn* [69].

Die wenigen Daten (Tabelle 3) der 3C-Scaline weisen darauf hin, dass sie in ihrer Wirkung den 2C-Analogen in nichts nachstehen. Beispielsweise zeigt 3C-TFE (**143**) ein optisches Potenzial, wie es von TFE (**69**) bekannt ist, und die langanhaltende Wirkung ist bei beiden Derivaten vergleichbar vorhanden. 3C-AL (**148**) scheint im Gegensatz zu AL (**54**) recht deutliche Veränderungen im visuellen Bereich zu bewirken und scheint ein potentes Psychedelikum zu sein.

Vergleicht man schließlich die Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren der jeweiligen 2C- und 3C-Kontrahenden innerhalb der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine (siehe Tabelle 4), so zeigt sich vermutlich eine leichte Steigerung der Affinitäten zugunsten der 3C-Derivate (siehe Paare **63**/**139**; **67**/**141**; **68**/**142**; **70**/**145**). Das stünde im Kontrast zu den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen: ein 2C-Derivat der 2,4,5-Serie zeigt ungefähr dieselbe Affinität wie sein racemisches 3C-Gegenstück (siehe Kapitel 8.5.15). Es stehen relativ wenig Daten zur Verfügung, und es wäre möglicherweise günstiger, Daten eines agonistischen Markierungsassays zu haben, um definitive Aussagen machen zu können.

Bei den 2,4,5-trisubstituierten α-Methyl-Phenethylaminen konnte eindeutig eine Enantioselektivität festgestellt werden (*R*>*S* für die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität, funktionelle Potenz und die intrinsische Aktivität, siehe Kapitel 8.5.14). Dies wurde bei den 3,4,5-trisubstituierten α-Methyl-Phenethylaminen bisher nicht geprüft.

Es existieren sehr viele im Menschen aktive 2C-Verbindungen mit einer 3,4,5-Trisubstitution. Nur wenige dieser Derivate wurden als 3C-Analoga hergestellt und untersucht, und dies nur innerhalb der 3C-Homo-Scaline (Tabelle 3). Es wären dutzende neue Wirksubstanzen innerhalb der anderen 3C-Scaline oder gar 3C-Thio-Scaline denkbar (Nomenklatur und Strukturen siehe Abb. 25 und 26).

Tabelle 4. Affinitäten diverser Homo-Scaline und 3C-Scaline zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. K_i-Werte in nM, von *Trachsel* et al. falls nicht anders vermerkt [91].

Nr.	Name	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)
15	E	2100[a)]	nb[b)]
140	3C-E	2582	1° assay <50%
63	DFM	5949	5820
139	3C-DFM	2335	1594
144	3C-P	5120	1289
148	3C-AL	2003	1109
67	FE	7628	1210
141	3C-FE	5987	>10000
68	DFE	>10000	5682
142	3C-DFE	2695	>10000
143	3C-TFE	1825	1659
70	FP	8792	>10000
145	3C-FP	4581	3872

a) Werte aus [8]. b) Nicht bestimmt.

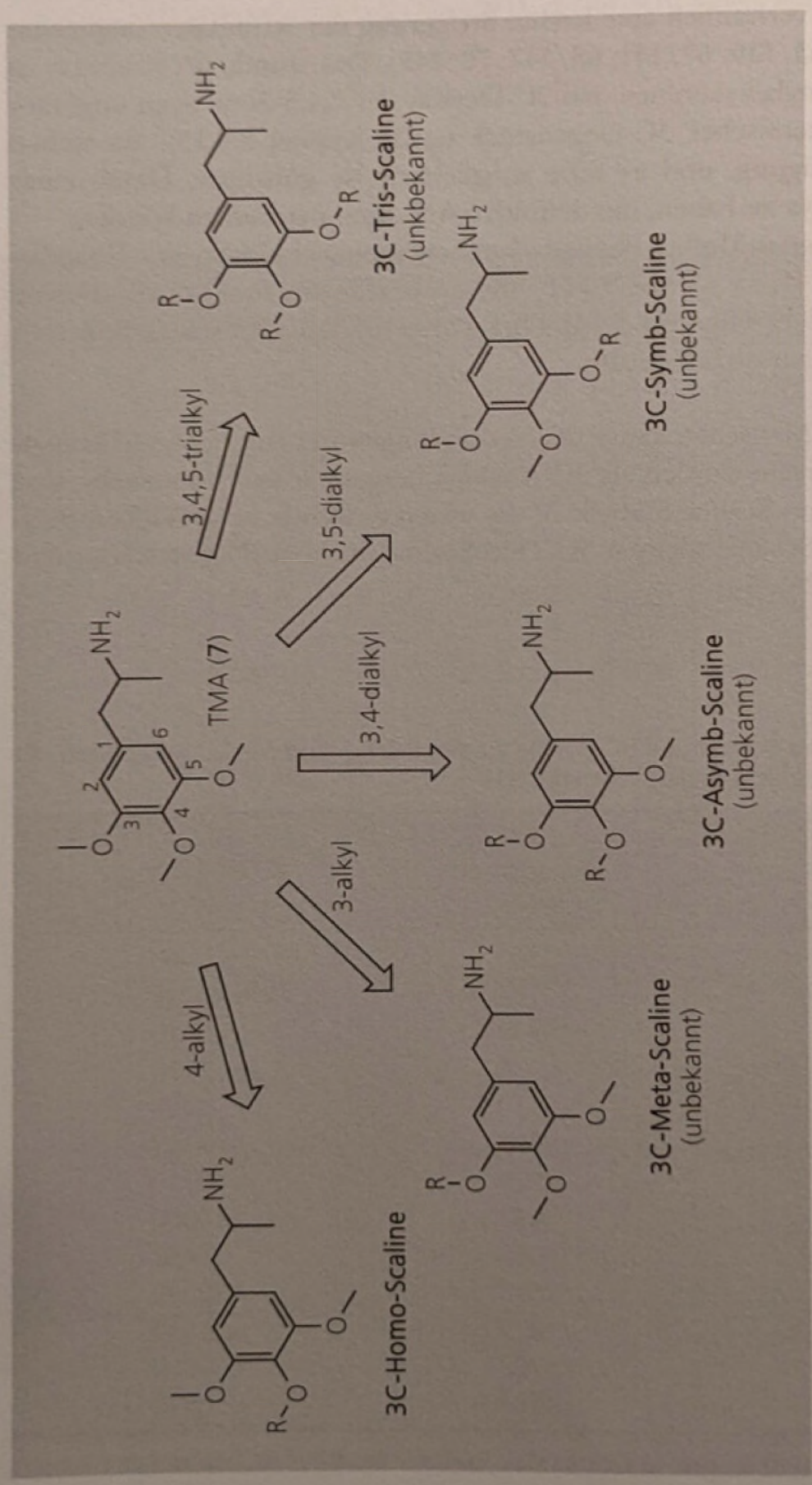


Abb. 25. Die 3C-Scaline. Mögliche Homologisierungen der Alkoxysubstituenten, ausgehend von TMA (**7**).

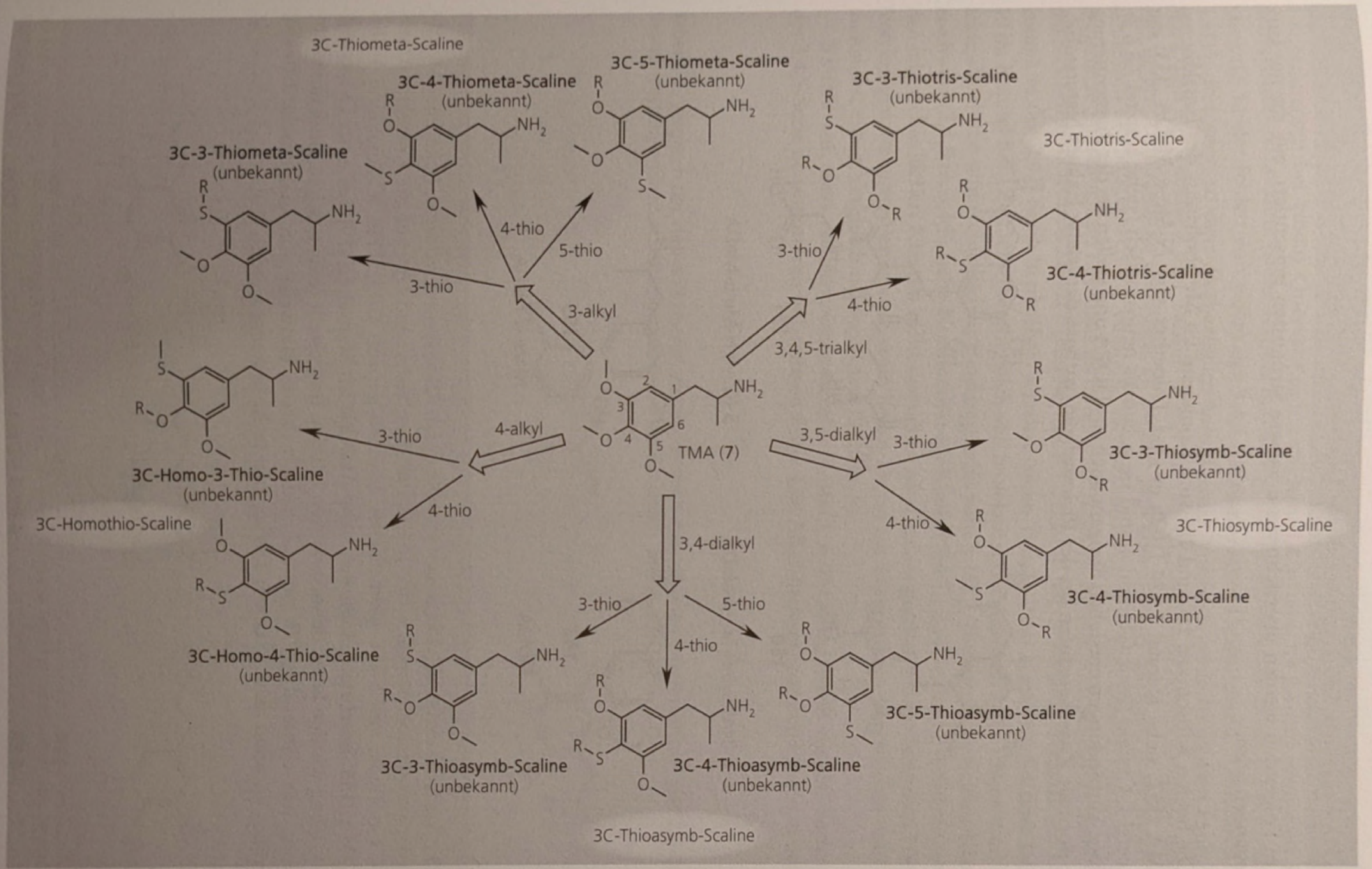
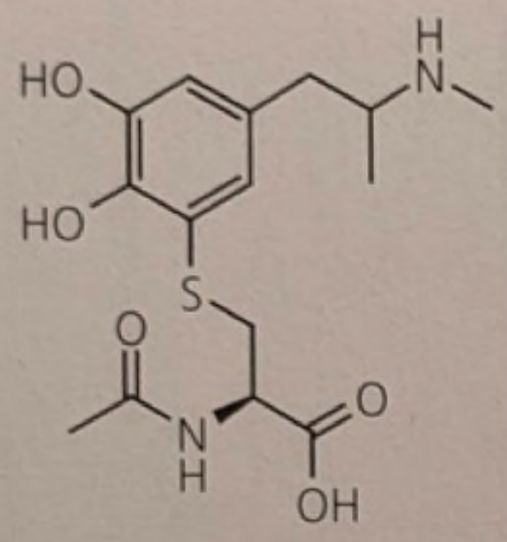


Abb. 26. Die 3C-Thio-Scaline. Mögliche Homologisierungen und kombinierte Thiomodifikationen der Arylsubstituenten, ausgehend von TMA (**7**).

8.4.11. Weitere 3,4,5-trisubstituierte Derivate

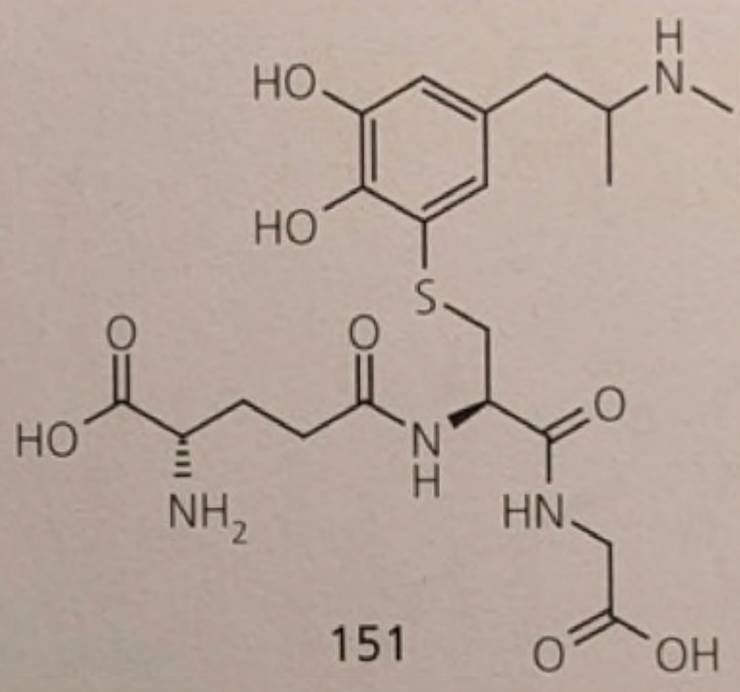
Im Folgenden werden übersichtsweise weitere Strukturen präsentiert, auf die nur kurz eingegangen wird.

Die beiden Substanzen **150** und **151** sind Konjugate im Metabolismus des Entaktogens MDMA (**152**; siehe Kapitel 7.5.6) [102]; es sind Thioether von *N*-Me-α-MeDA (**153**) mit *N*-Acetyl-L-Cystein sowie Glutathion und sie gelten als neurotoxisch (siehe Kapitel 7.5.6.3): Analoge Verbindungen entstehen übrigens auch aus DOPA und stellen bei der Pigmentierung ganz normale Zwischenstufen bei der Phäomelaninsynthese dar (siehe Exkurs Naturstoffe).



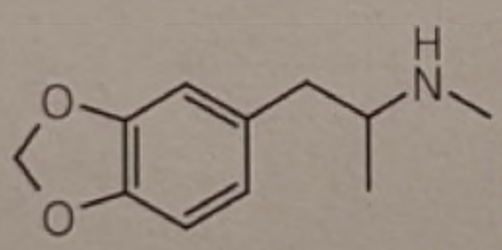
150

5-(NACSyl)-N-Me-α-MeDA



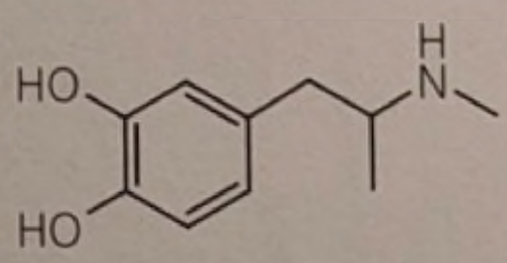
151

5-(GSyl)-N-Me-α-MeDA



152

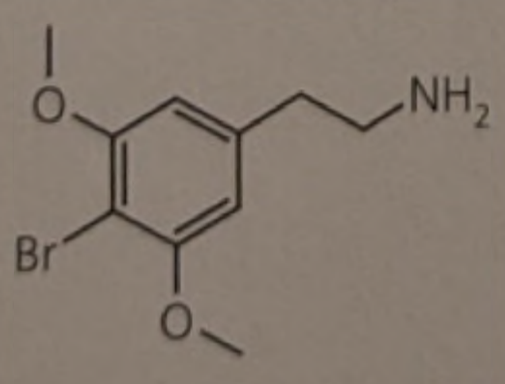
MDMA



153

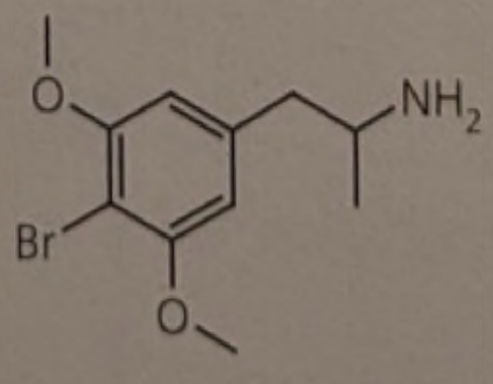
N-Me-α-MeDA

Die Verbindungen **154**-**155** tragen anstelle der 4-Alkyloxygruppe vieler bekannter Mescalinanaloga ein Halogenatom. 4-BR (**154**) wurde von *Nichols* und *Dyer* auf die Korrelation zwischen Lipophilie und 5-HT-agonistischer Aktivität geprüft [103]. Das 3C-Analogon 4-BR-3,5-DMA (**155**) beschrieb *Shulgin* auf seine Aktivität im Menschen [19]; bei einer Dosierung von 4–10mg wurden keine nennenswerten Effekte festgestellt (eine gewisse, undefinierbare Wirkung war während 8–12h präsent), jedoch gab es Hinweise auf analgetische Effekte. Allerdings konnten diese in einem Tierversuch nicht bestätigt werden [19].



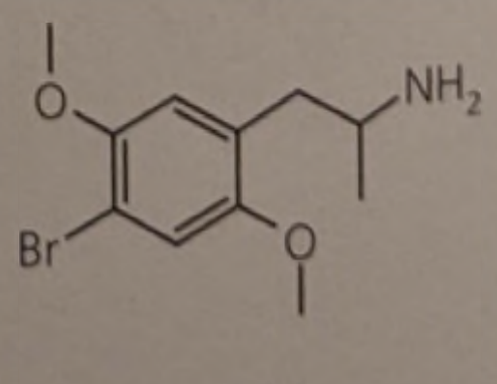
154

4-BR



155

4-BR-3,5-DMA



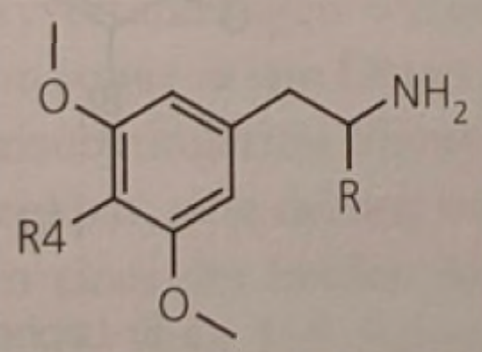
10

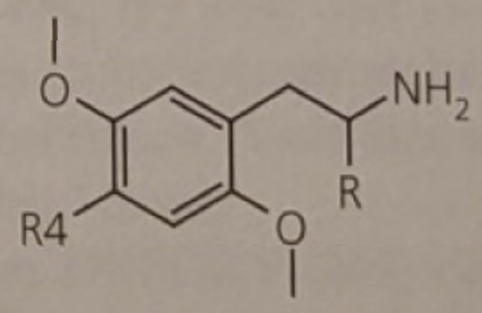
DOB

Strukturell betrachtet ist **155** mit dem potenten Psychedelikum DOB (**10**) verwandt, es ist ein Positionsisomer. Es stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit der Bedeutung des 4-Substituenten bei einem Quervergleich zwischen 3,4,5- und 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen. Letztere (siehe Kapitel 8.5) liefern bisher *in vitro* sowie *in vivo* die potentesten Derivate. Leider fehlen von vielen der 3,4,5-trisubstituierten Derivaten die Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor, so dass diesbezüglich kein direkter Vergleich gemacht werden kann. Aus den Daten aus Tabelle 2 und Tabelle 4 sind für die 3,4,5-trisubstituierten Derivate tendenziell tiefere Affinitäten zu erkennen; es handelt sich aber bei den dortigen Substanzen ausschließlich um Substanzen mit einem 4-Alkyloxysubstituenten. Man könnte vermuten, dass lipophilere Substituenten durchaus zu höheren Affinitäten führen (z. B. bei den *in vivo* potenten 4-Alkylthioderivaten **115-117** (Kapitel 8.4.9.1), oder 4-Alkyl, 4-Halo), denn dieser Trend konnte in der 2,4,5-Serie beobachtet werden (siehe Tabelle 2 im Kapitel 8.5.4 und Tabelle 10 im Kapitel 8.5.12). Der Quervergleich auf molekularpharmakologischer Ebene wird vielleicht durch die unterschiedlichen Bindungsmodi zum 5-HT_{2A}-Rezeptor der beiden Klassen erschwert (2,4,5 *vs.* 3,4,5; siehe Kommentar im Kapitel 8.4.7), da der gleiche 4-Substituent in den unterschiedlichen Klassen nicht denselben pharmakologischen Effekt bewirken könnte. Von einigen wenigen Vergleichspaaren liegen Daten zur Humandosis vor, so dass man hier zumindest einen Vergleich machen kann (Tabelle 5).

Es fällt auf, dass Alkyloxysubstituenten (4-MeO, 4-iPrO) innerhalb der 2C-Serien bei der 3,4,5-Serie zu potenteren Substanzen führt. Die Alkylthiosubstituenten führen in beiden

Tabelle 5. Vergleich der Humandosis von verschiedenen 4-substituierten 3,5-Dimethoxy- und 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen in Abhängigkeit des 4-Substituenten. Werte aus [19].





4-Substituent	3,4,5-Serie:		2,4,5-Serie:	
	Name	Humandosis	Name	Humandosis
2C-Serie (R = H)				
Me	D	40–120mg	2C-D	20–60mg
MeO	M	180–360mg	2C-O	>300mg[a)]
iPrO	IP	40–80mg	2C-O-4	>60mg[a)]
MeS	4-TM	20–40mg	2C-T	60–100mg
EtS	4-TE	20–30mg	2C-T-2	12–25mg
PrS	4-TP	20–25mg	2C-T-7	10–30mg
3C-Serie (R = CH_3)				
Br	4-BR-3,5-DMA	≥4–10mg[b)]	DOB	1–3mg
MeO	TMA	100–250mg	TMA-2	20–40mg
EtO	3C-E	30–60mg	MEM	20–50mg

a) Keine Wirkung bis zur angegebenen Dosis [19]. b) Eine Wirkung konnte nicht eindeutig festgestellt werden [19].

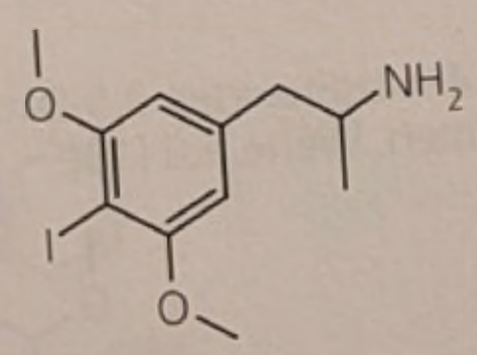
2C-Serien zu potenten Substanzen, mit einer eventuell leichten Präferenz zugunsten der 2,4,5-Serie (4-EtS, 4-PrS). Eine Ausnahme bildet der 4-MeS-Substituent, wo das Resultat klar zugunsten der 3,4,5-Serie ausfällt. Innerhalb der 3C-Serie liegen noch weniger Vergleichspaare vor; hier scheint zumindest ein 4-MeO und 4-EtO eher in der 2,4,5-Serie zu den potenteren Verbindungen zu führen. Wie bereits in Kapitel 8.4.10 diskutiert, ist nicht nur die Interaktion mit dem Rezeptor von Bedeutung, sondern es handelt sich um multidimensionale Effekte (Pharmakodynamik und -kinetik), denen ein Molekül unterworfen ist (siehe auch Kapitel 8.4.10 zur Metabolismus-Diskussion). So sind diese Vergleiche der Dosis nur mit Vorsicht zu werten.

Dass die 3,4,5-Serien nicht einfach mit den 2,4,5-Serien verglichen werden können, zeigte sich auch beim Ersatz einer MeO-Gruppe durch einen MeS-Substituenten (siehe Kapitel 8.4.9.2 und 8.5.21).

Das Iododerivat **156** wurde als Intermediat bei der Synthese eines Alkaloids (Ancistrocladinin) verwendet [104]. Im Jahre 1950 wurde 5-Bromolophophin (**157**) synthetisch beschrieben [105].

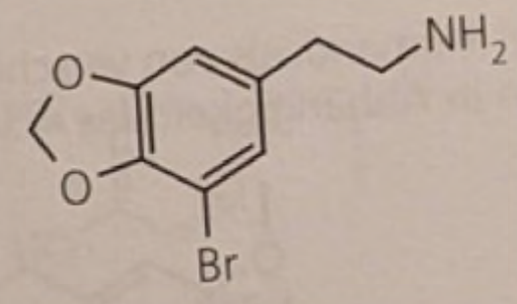
Verschiedene ^{14}C- und ^{3}H-Derivate von **158**-**161** wurden von *Lundström* und *Agurell* zwecks Untersuchungen der Biosynthese von Mescalin (**1**) hergestellt [106].

Das Trihydroxyderivat **162** [107], das Julolidinderivat **163** [108] sowie die DESOXY-Derivate **164** [109] und **165** [110] wurden von *Benington*, *Morin* und *Clark* synthetisch beschrieben.



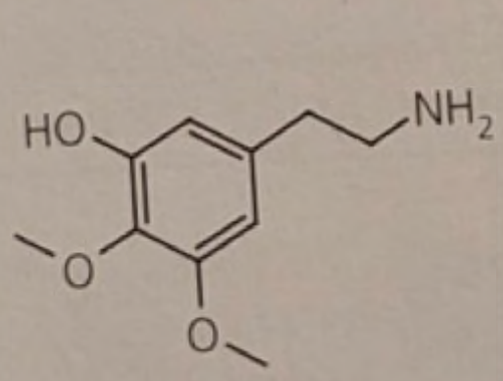
156

4-I-3,5-DMA

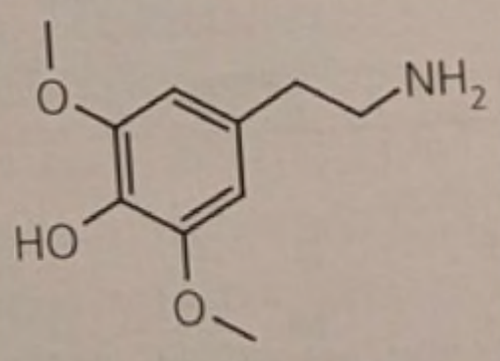


157

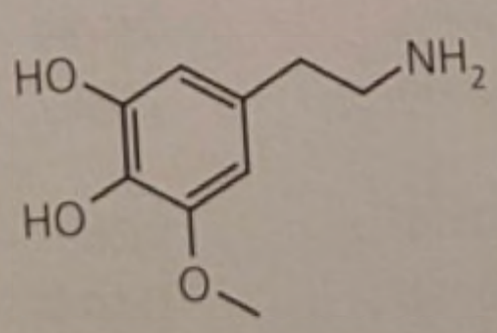
5-Br-Lophophin



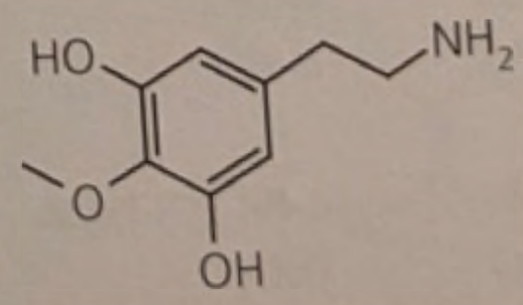
158



159

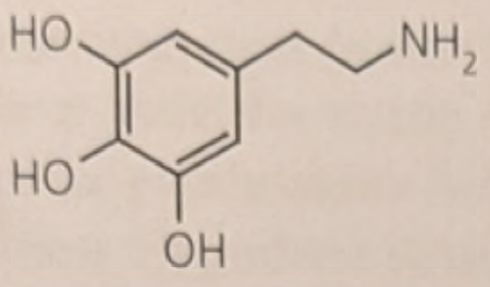


160

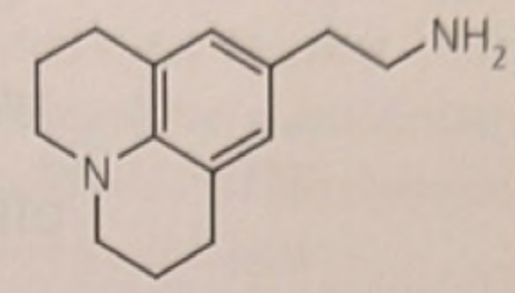


161

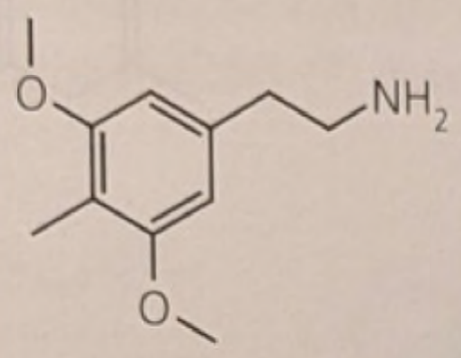
Desoxymescalin (DESOXY; **164**) untersuchte *Shulgin* auf die Wirkung im Menschen [19]. Er erwähnt eine Dosierung von 40–120mg und eine Wirkzeit von 6–8h. Die psychedelische Farbenpracht von Mescalin (**1**) scheint nicht vorhanden zu sein, jedoch war die durch Musik in Gang gebrachte *Imagery* mit geschlossenen Augen deutlich vorhanden.



162

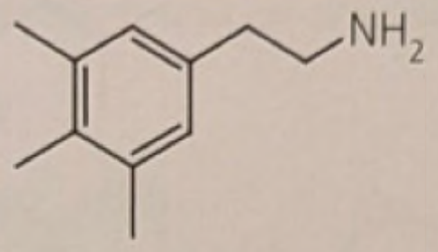


163



164

DESOXY

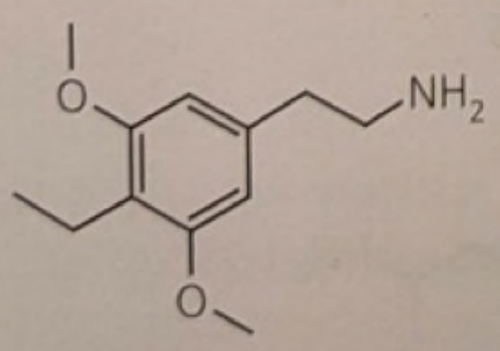


165

Die ersten Resultate von DESOXY (**164**) lassen vermuten, dass noch weitere interessante Substanzen dieses Typs möglich sind. Was würden weitere Homo-Scaline ohne den Sauerstoff in der 4-Position *in vitro* und *in vivo* zeigen? Die Substanz Desoxyescalin (DE; **166**) liegt, zumindest sterisch betrachtet, dem Mescalin (**1**) näher als DESOXY (**164**). Viele weitere potentiell interessante Desoxyverbindungen wären denkbar, so z.B. **167**-**174**, und es wäre durchaus spannend, die *in vitro* sowie *in vivo* Daten in den Händen zu haben, um mehr über die Eigenschaften der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine zu erfahren. Auch hier wären zudem jeweils 3C-Analoge denkbar, eine derzeit völlig unerforschte Klasse.

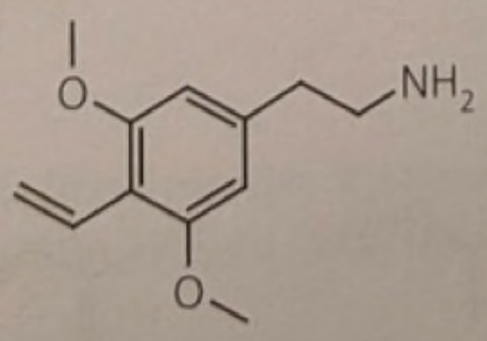
Was würde beim Ersetzen einer der beiden MeO-Gruppen in DESOXY (**164**) oder in **166**-**174** durch einen EtO-, MeS- oder EtS-Substituenten wohl geschehen? Es resultieren wiederum unzählige theoretische Kombinationen!

Es drängt sich auch die Frage auf, was wohl geschehen würde beim Ersetzen der 3-MeO-Gruppe von Mescalin (**1**) durch eine kleine Alkylgruppe (=Metadesoxy-Scaline). Vermutlich ist eine 3-Alkyloxy- oder 3-Alkylthiogruppe vonnöten, um eine ausreichende (agonistische) Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor zu gewähren (ähnlich wie bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen, siehe Kapitel 8.5.1 und 8.5.22).



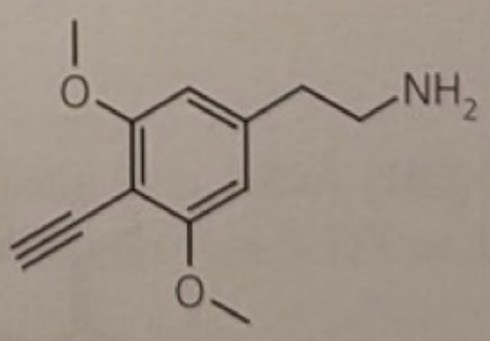
166

DE



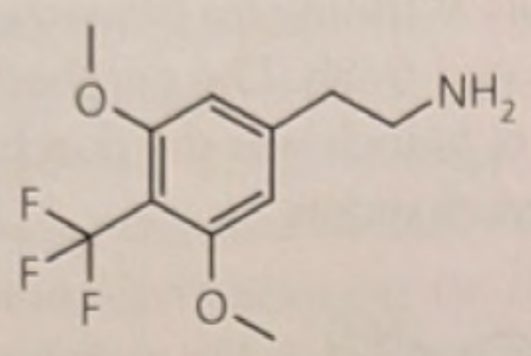
167

DV



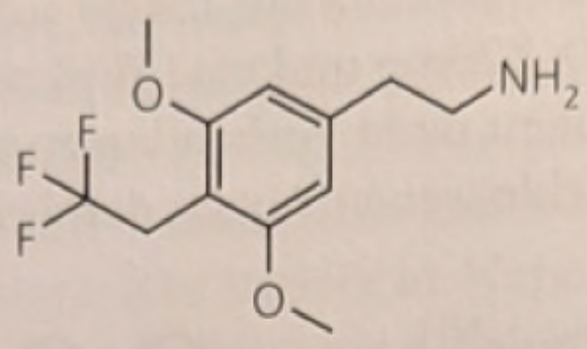
168

DYN



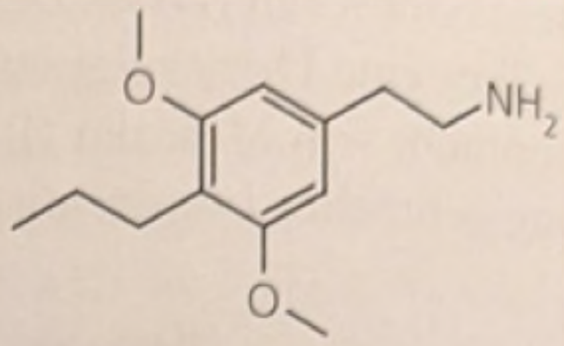
169

DTFM



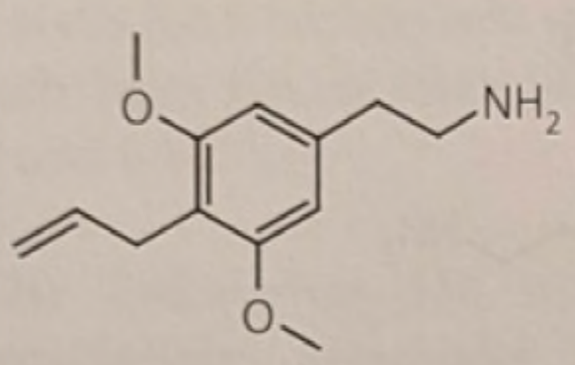
170

DTFE



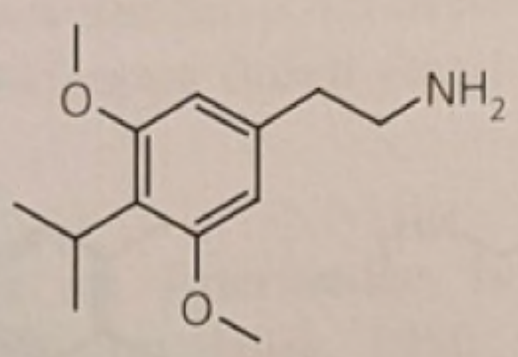
171

DPR



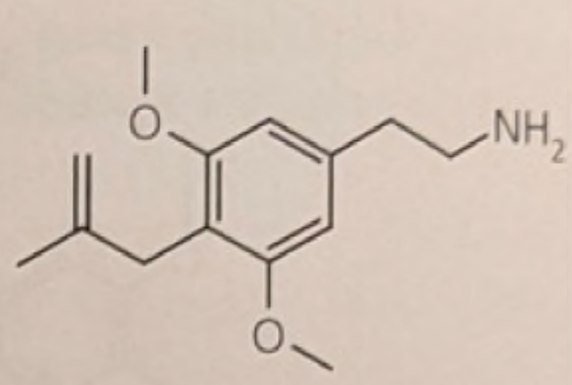
172

DAL



173

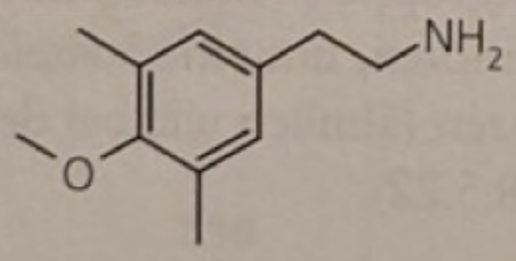
DIP



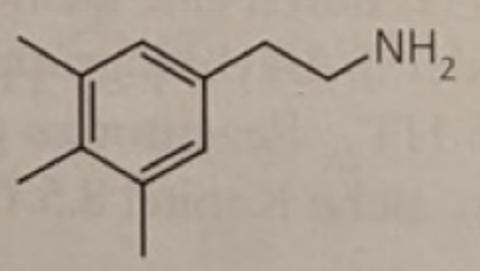
174

DMAL

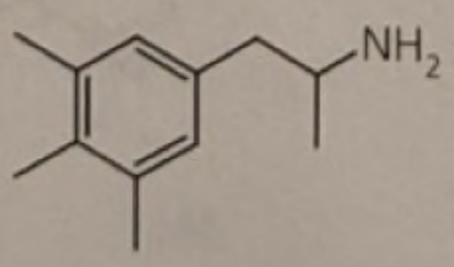
Werden mehr als eine MeO-Gruppe durch eine Me-Gruppe ersetzt, so verändert sich das Wirkprofil in Versuchstieren drastisch. In Katzen erzeugte 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenethylamin (**175**) eine hohe Gereiztheit [12]. Im Gegensatz dazu erzeugte Mescalin (**1**) in den Versuchstieren Gelassenheit, Entspanntheit und eine leichte Verwirrtheit (25mg/kg, i.m.). Die Körpertemperatur war durch **175** leicht gesenkt (in Kaninchen sowie im Menschen wird diese durch Mescalin (**1**) leicht erhöht [16]). Das Weglassen aller drei *O*-Atome von Mescalin (**1**) wurde ebenfalls untersucht. Das komplett desoxygenierte 3,4,5-Trimethylphenethylamin (**165**) erwies sich als höchst effektiv in Bezug auf die *rage response* in Katzen (25mg/kg, i.m.) [12]. Bei der kleinsten äusseren Störung wurde die Katze in Wutreaktion versetzt. Die Körpertemperatur stieg um beachtliche 3.5°C. Sein α-Methylanalogon **176** erwies sich ebenfalls als sehr effektiv in Katzen (zusammengefasst in [19]). Innerhalb einer Reihe von Amphetaminanaloge untersuchten *Ho* et al. die pharmakologischen Aktivitäten (Wasserlabyrinth, Wirkung auf die Schlafzeit und LD_{50} in der Maus), so auch von **177** [111].



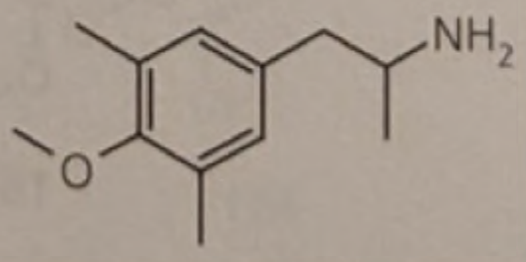
175



165



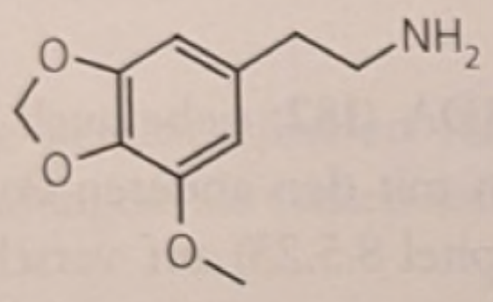
176



177

Die Verbindung MMDA (**178**) steht strukturell betrachtet zwischen den Naturstoffen Lophophin (**108**; Inhaltsstoff der mescalinhaltigen Kakteen *Lophophora Williamsii* (Peyote) sowie *Echinopsis* (früher *Trichocereus*) *pachanoi* (San Pedro) [95]) und dem ätherischen Öl Myristicin (**179**), einem Inhaltsstoff der Muskatnuss (*Myristica fragrans*) [112]. Lophophin (**108**) ist bis zu Dosierungen von 200mg inaktiv im Menschen [19]. Myristicin (**179**) wird als aktives Prinzip der Muskatnuss eingestuft (sowie Elemicin; siehe Kapitel 7.5.6.2) Wahrscheinlich ist die Substanz nicht *per se* aktiv; Es wurde eine *In-vivo*-Transaminierung vermutet [113, 114], woraus unter anderem die psychoaktive Substanz MMDA (**178**) entstehen könnte. Im Exkurs über Naturstoffe ist diese Hypothese detaillierter beschrieben.

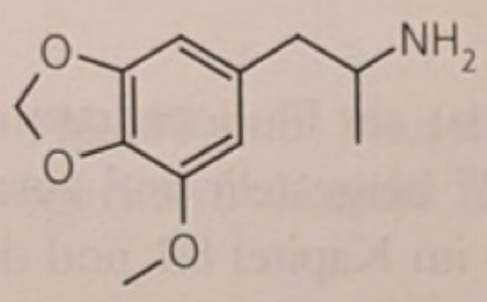
MMDA (**178**) zeigt schließlich eine psychoaktive Wirkung bei einer Dosierung von 100–250mg und hält einige Stunden an [19]. Als besonders typisch für die Wirkung gelten die so genannten *Brain Movies* (deutliche farbige und bewegte Bilder mit geschlossenen Augen). Es kann als rigides Analog von TMA (**7**) betrachtet werden und ist im Menschen in etwa gleich potent.



108

Lophophin

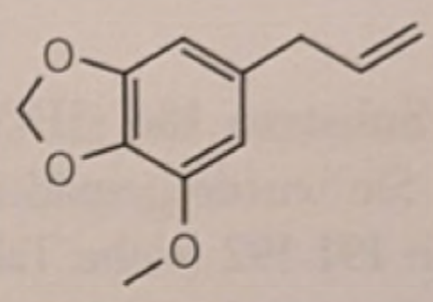
>200mg



178

MMDA

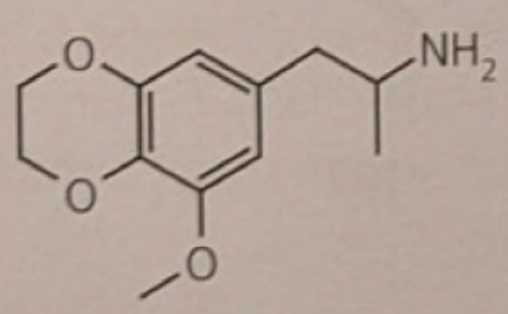
100-250mg



179

Myristicin

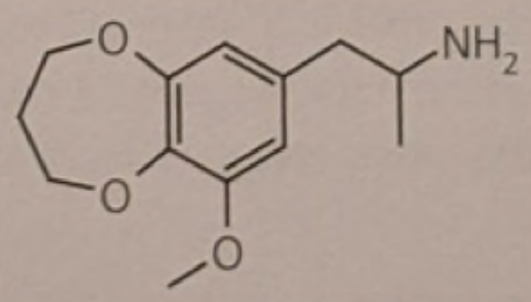
Die ringerweiterten Analoga MEDA (**180**) sowie MTDA (**181**) erwiesen sich im Menschen bei den geprüften Dosierungen als inaktiv [19] (siehe auch Kommentare bei Lophophin (**108**) im Kapitel 8.4.8.3).



180

MEDA

>200mg



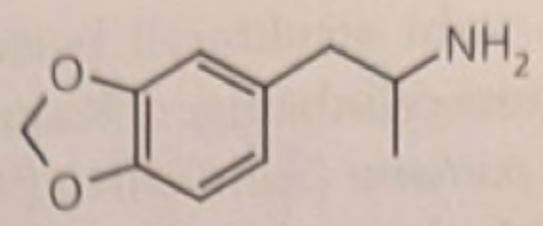
181

MTDA

>8mg

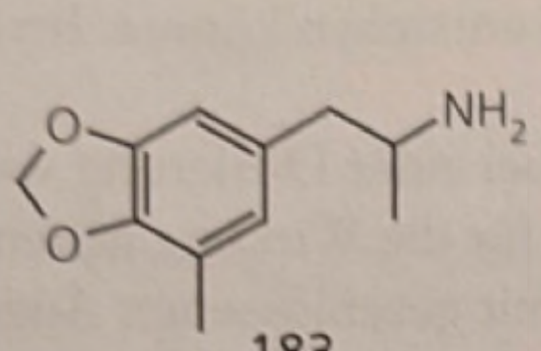
Parker et al. untersuchten den Einfluss der Ringmethylierung von MDA (**182**) auf die Potenz und die Selektivität dieser Substanzen (**183**-**185**) als Freisetzer von 5-HT *vs.* DA und NE [115].

Die Substanzen 5Me-MDA (**183**) und 2Me-MDA (**185**) erwiesen sich als potenter und selektiver in der Hemmung der [^{3}H]-Serotoninakkumulation als die Muttersubstanz MDA (**182**; Details siehe Kapitel 8.1.1).



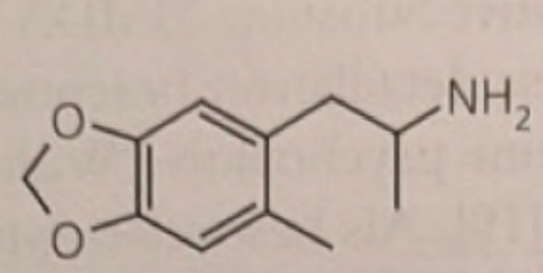
182

MDA



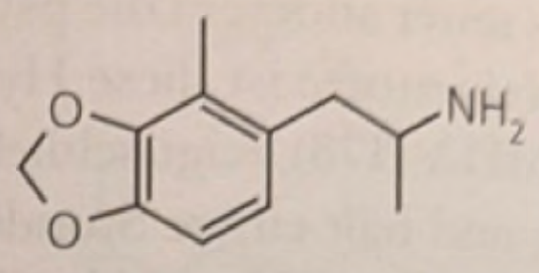
183

5Me-MDA



184

6Me-MDA

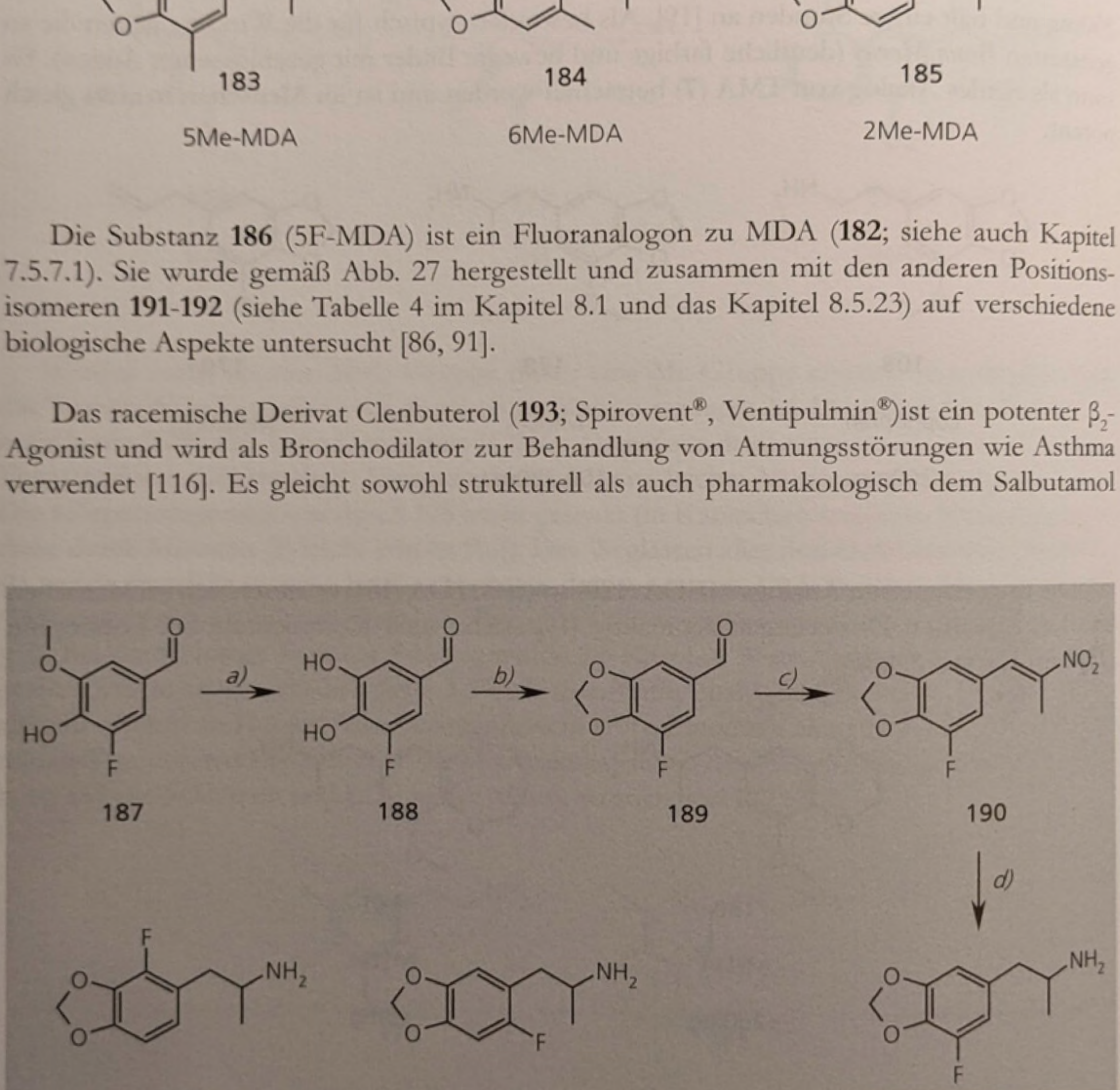


185

2Me-MDA

Die Substanz **186** (5F-MDA) ist ein Fluoranalogon zu MDA (**182**; siehe auch Kapitel 7.5.7.1). Sie wurde gemäß Abb. 27 hergestellt und zusammen mit den anderen Positionsisomeren **191**-**192** (siehe Tabelle 4 im Kapitel 8.1 und das Kapitel 8.5.23) auf verschiedene biologische Aspekte untersucht [86, 91].

Das racemische Derivat Clenbuterol (**193**; Spirovent®, Ventipulmin®)ist ein potenter β_2-Agonist und wird als Bronchodilator zur Behandlung von Atmungsstörungen wie Asthma verwendet [116]. Es gleicht sowohl strukturell als auch pharmakologisch dem Salbutamol



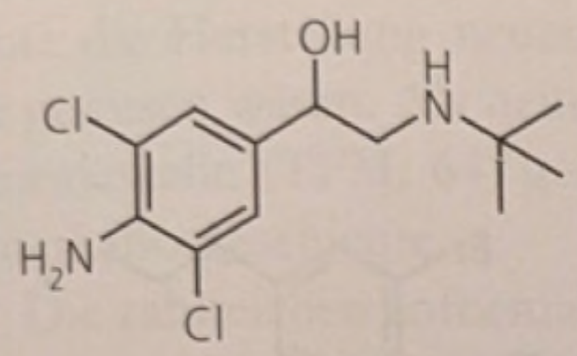
187 188 189 190

191 192 186

2F-MDA 6F-MDA 5F-MDA

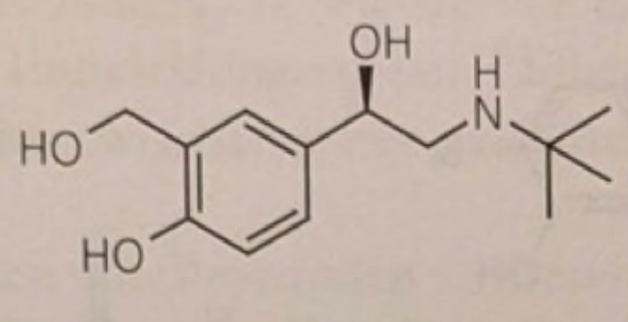
Abb. 27. Syntheseschema von 5F-MDA (**186**). a) BBr_3, DCM; 85%. b) CH_2Br_2, Cs_2CO_3, DMF; 96%. c) $EtNO_2$, AcOH, $BuNH_2$, mol.Sieb; 85%. d) AlH_3, THF; 75%, als Hydrochlorid. Biologische Daten von **186** und von den Positionsisomeren **191** und **192** sind in der Tabelle 4 des Kapitels 8.1 zu finden.

(**194**; siehe auch Kapitel 7.5.2). Weiter wird **193** inoffiziell zur Gewichtsreduktion [117, 118] und im Sport als Dopingmittel missbraucht [116, 119]. Das Derivat **195** wurde ebenfalls als β_2-Adrenozeptoragonist entwickelt [120]. Interessanterweise trägt es die Amino- und OH-Funktion an der Seitenkette im Vergleich zu den anderen β_2-Adrenozeptoragonisten **193**-**194** gerade umgekehrt (siehe auch Kapitel 6.1.2).



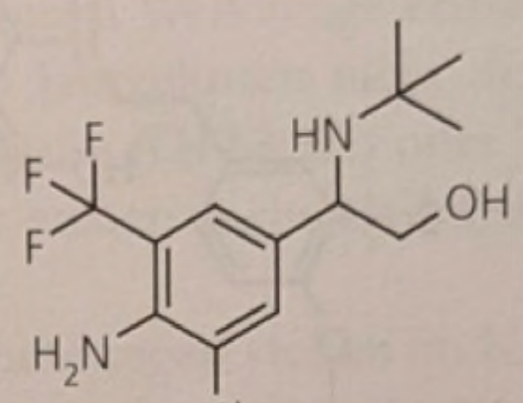
193

Clenbuterol



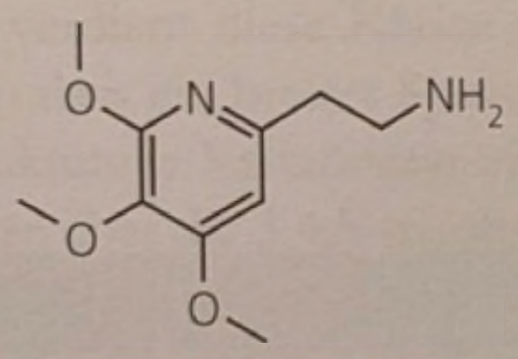
194

Salbutamol

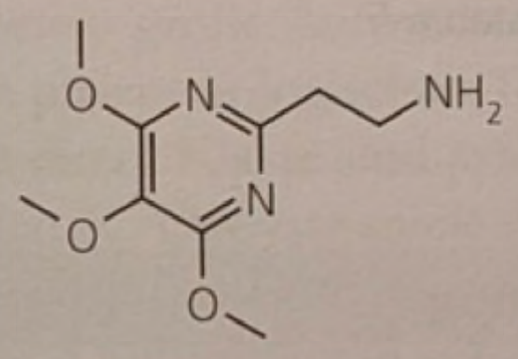


195

Die heterocyclischen Analoga **196**-**197** von Mescalin (**1**) sind bis anhin unbekannte Verbindungen; sie stellen weitere mögliche strukturelle Abwandlungen dar.

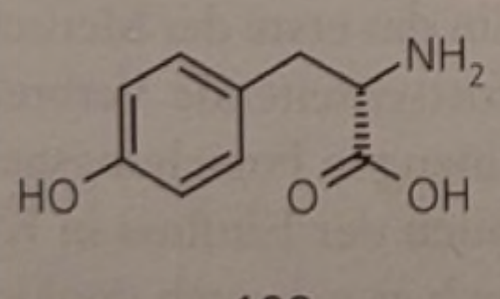


196



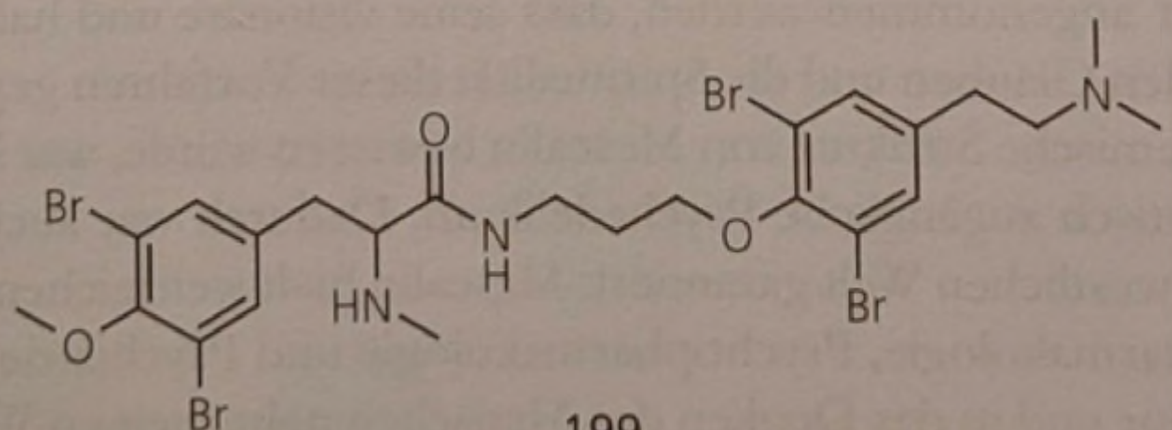
197

Schwämme gehören zum Tierstamm der Gewebelosen und leben fast ausschließlich im Meerwasser. Sie vermögen Tyrosin (**198**) unter Bromierung (Br^- in Meeressalzen!) umzuwandeln und liefern dabei eine Vielzahl neuartiger Derivate, darunter auch Phenylalkylamine. Der Metabolit Anomoian A (**199**) wurde aus dem Verongid-Schwamm *Anomoianthella popeae* isoliert [121]. Die Verbindung hat eine fungizide Wirkung und wirkt stark antimikrobiell.



198

S-(-)-Tyrosin

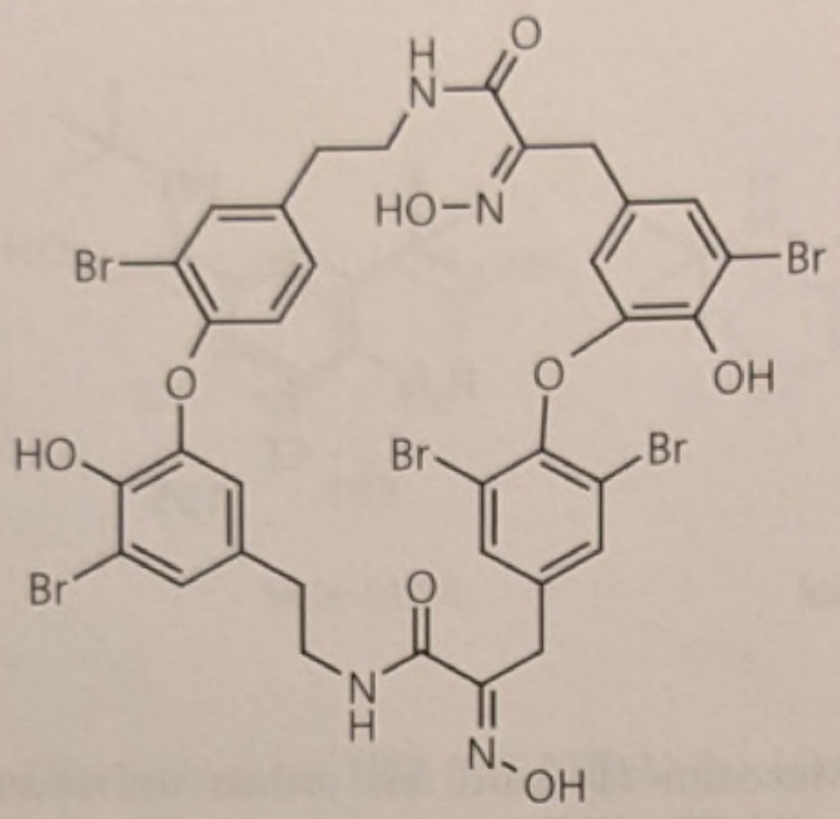


199

Anomoian A

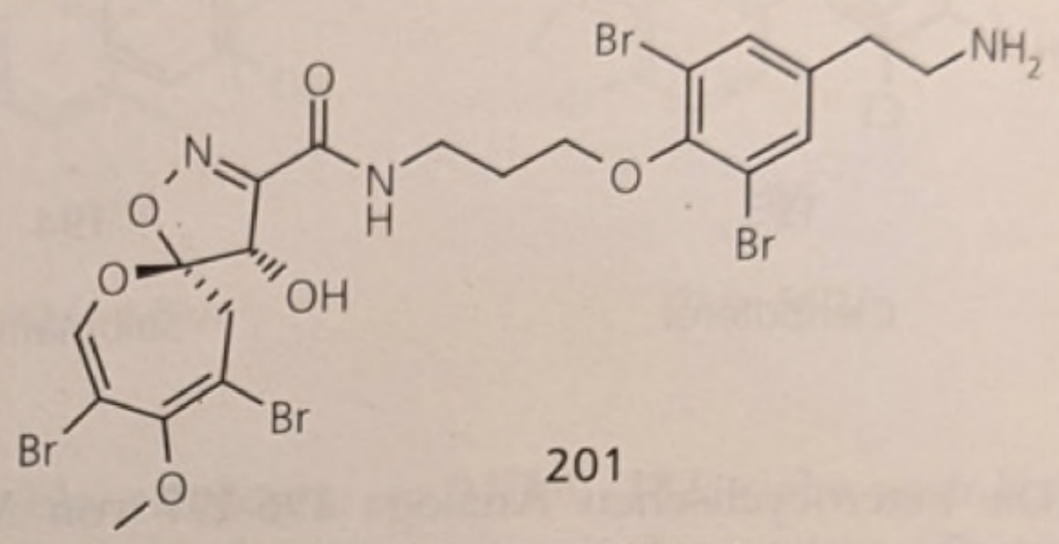
Der im Südpazifik heimische Schwamm *Ianthella basta* beinhaltet Bastadinderivate, die offenkettige oder makrocyclische Oxime aus Bromotyrosinen sind [122]. Bastadin-5 (**200**) besteht aus vier solchen Untereinheiten; es wirkt wie andere Bastadine auf Ca^{2+}-Kanäle der

Skelettmuskeln. Ebenfalls ein Bromotyrosinderivat ist der antimikrobiell wirkende Metabolit Psammaplysin A (**201**), es wurde im Schwamm *Psammaplysilla purpurea* (Ordnung Verongida) isoliert [123]. An dieser Stelle sei auf den Exkurs zu den Naturstoffen verwiesen.



200

Bastadin-5



201

Psammaplysin A

Zusammenfassung

Die Klasse der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine birgt eine Vielzahl an Verbindungen, die sich im Menschen als psychoaktiv erweisen. Nicht wenige darunter vermögen, ähnlich wie die diesen Strukturen zugrundeliegende Muttersubstanz Mescalin (**1**), einzigartige Veränderungen in der Wahrnehmung des Menschen zu erzeugen. Mescalin wurde, angetrieben durch die Neugier früher wissenschaftlicher Pioniere, vor über 100 Jahren aus dem im Südwesten der USA und im Norden Mexikos heimischen Peyotekaktus isoliert, charakterisiert und als das aktive Prinzip dieses Kaktus identifiziert. Schon vor Jahrtausenden wurde der Peyotekaktus als Zauberdroge von frühen Kulturen rituell und zeremoniell genutzt, und es darf angenommen werden, dass seine visionäre und halluzinogene Wirkung nicht zuletzt auch den Glauben und die Spiritualität dieser Vorfahren geprägt hat. Nachdem im Jahre 1919 die chemische Struktur von Mescalin bewiesen wurde, war Mescalin das erste der Menschheit synthetisch zugängliche Psychedelikum. Dadurch war auch die fortschreitende Verbreitung in der westlichen Welt garantiert: Mescalin hielt weitreichenden Einzug in Forschungsgebiete der Pharmakologie, Psychopharmakologie und Psychiatrie, und auch der Einfluss in Kunst, Literatur und in das Denken des Menschen nahm seinen Weg. Doch es gab auch dunkle Kapitel der Mescalinforschung. Man wollte sich Mescalin als Wahrheitsdroge zunutze machen, und so wurde die Substanz gleichsam zum Initianten des Themas Bewusstseinskontrolle. Die Versuche, mit Hilfe psychoaktiver Substanzen an gewünschte Informationen zu gelangen, scheiterten jedoch definitiv.

Auch in der Medizinalchemie agierte Mescalin als Katalysator. Ausgehend von seiner einfachen chemischen Struktur wurden in den letzten sechzig Jahren weit über hundert neue Verbindungen mit identischem Substitutionsmuster (3,4,5) kreiert und hauptsächlich direkt

auf die Wirkungen im Menschen geprüft. Zählt man die am Aromaten anders substituierten Phenylalkylamine hinzu, so kann bemerkenswerterweise von hunderten Nachfolgederivaten gesprochen werden, eine Zahl, die ohne die Entdeckung von Mescalin und seiner faszinierenden Wirkung nicht möglich gewesen wäre.

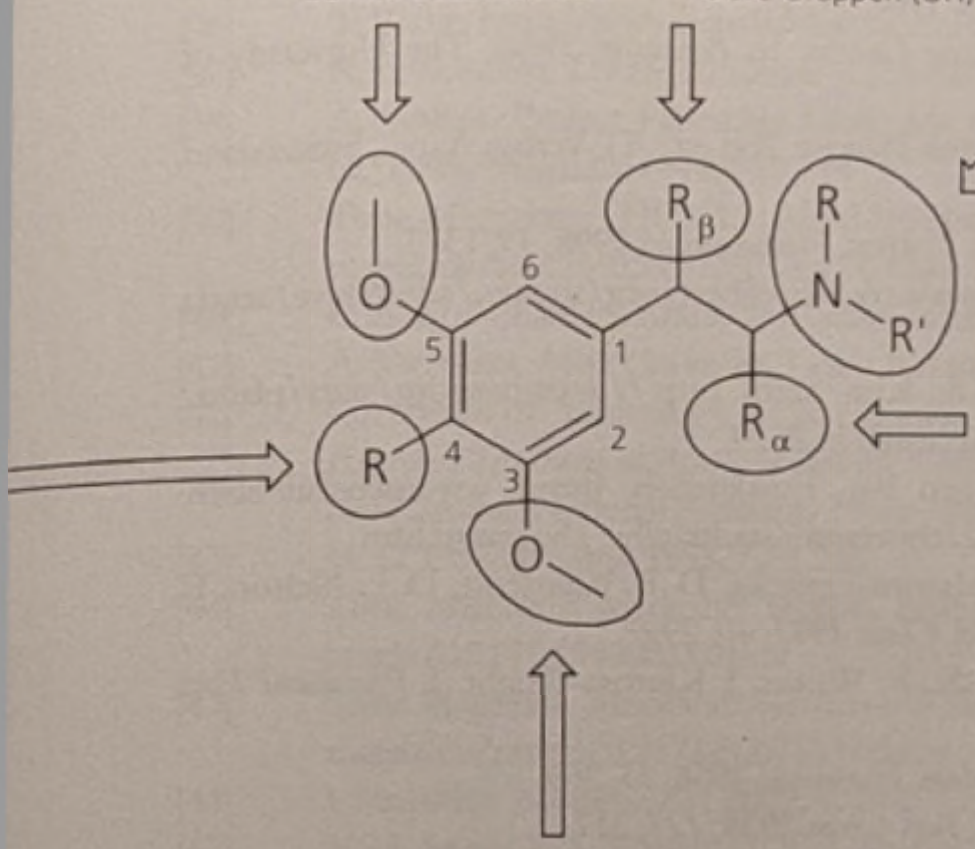
Beim Erarbeiten dieses Kapitels fiel auf, wie viele noch nicht getätigte strukturelle Modifikationen möglich sind. Es sind unzählige, und die neuen chemischen Werkzeuge erlauben heute die Herstellung neuer Abwandlungen, wie sie vor einigen Jahrzehnten nicht denkbar gewesen wären. Als neueste Entwicklungen seien Difluormescalin (DFM; **63**) oder Trifluormescalin (TFM; **64**) genannt; zwischen ihnen und Mescalin stehen mehr als hundert Jahre Laborgeschichte.

Die zahlreichen Informationen von Probanden zu diesen Verbindungen stehen im Kontrast zum pharmakologischen Wissen. Obschon Mescalin das älteste dem Menschen (chemisch) bekannte psychedelische Phenylalkylamin ist, liegen recht wenige Kenntnisse über die neurologischen Prozesse vor. Die Gründe hierfür könnten in der tendenziell tieferen *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz der 3,4,5-Serien gegenüber der 2,4,5-Serien liegen (siehe Kapitel 8.4.11), so dass hauptsächlich neuropharmakologische Untersuchungen mit letzteren getätigt wurden. Da jedoch von leicht unterschiedlichen Interaktionen (Bindungsmodi) mit dem primär für die Wirkung verantwortlich gemachten 5-HT_{2A}- und möglicherweise 5-HT_{2C}-Rezeptor ausgegangen werden kann und diese 3,4,5-Verbindungen im Menschen nicht minder interessant wirken, verdient diese Klasse eine ebenso große Aufmerksamkeit. Viele Substanzen existieren, so dass ein breites Spektrum an pharmakologischen Tools zur Verfügung steht; sehr viele strukturelle Variationen innerhalb dieser Klasse sind jedoch noch völlig unerforscht. Kenntnisse über die 3,4,5-trisubstituierten 3C-Derivate sowie ihre stereoselektiven Interaktionen mit Targets fehlen weitgehend (z.B. Einfluss auf die Affinität, funktionelle Potenz und intrinsische Aktivität). Die Wirkung des 4-Substituenten auf die Art der Wirkung im Menschen ist entscheidend, und das ist sie sicherlich auch auf neurologischer Ebene; dies bleibt ebenso eingehender zu prüfen. In der folgenden Abb. 28 sind abschließend als kurze Zusammenfassung die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine wiedergegeben.

Entfernen des 4-Substituenten führt zum Verlust der 5-HT_{2A} Affinitäten (siehe 7.6. 3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine) sowie der psychoaktiven Wirkungen.

Modifikation:
Beim Vorhandensein einer 3,5-DiMeO-Substitution wird eine große Anzahl an 4-Substituenten für *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten toleriert:
- viele kleine, geradkettige und verzweigte Alkyloxy und Alkylthio (mit Alkyl = linear, verzweigt und/oder fluoriert, auch Alkene), und vermutlich auch Alkylgruppen; die Aktivität sinkt beim Überschreiten von PrO oder PrS. Diese Verbindungen sind 5-$HT_{2A/C}$-Liganden mit agonistischem Charakter. Viele davon sind mässig starke bis potente Psychedelika.
- 4-Alkylthioderivate scheinen im Menschen potenter zu sein als die entsprechenden 4-Alkyloxyverbindungen.
- Große, lipophile Substituenten (Phenethoxy, Methallyl etc.) führen zu erhöhten 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten.
- Die Beschaffenheit des 4-Substituenten beeinflusst Eigenschaften wie Affinitäten und funktionelle Potenz.
- Der 4-Substituent definiert ausgeprägt den Wirkcharakter im Menschen (Art der physischen und psychologischen Effekte, Wahrnehmung).

Abb. 28. Qualitative Struktur-Aktivitätsbeziehungen der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine.



Modifikation: (Auswirkungen auf die Potenz im Menschen)
Im Falle einer vorhandenen 5-MeO-Gruppe wird der 3-Substituent
- nur bis zu einer Größe eines 3-EtO toleriert; 4-Alkyloxysubstituent darf mindestens die Größe eines 4-EtO erreichen.
- nur bis zu einer Größe eines 3-EtS toleriert; 4-Alkyloxysubstituent darf mindestens die Größe eines 4-EtO erreichen.

Im Falle einer vorhandenen 5-EtO-Gruppe
- darf der 3-Substituent nicht größer als MeO sein; 4-Substituent darf mindestens die Größe von EtO und EtS erreichen.

Im Falle einer vorhandenen 5-MeS-Gruppe
- wird der 3-Substituent nur bis zu einer 3-EtO-Gruppe toleriert; 4-Alkyloxy darf bei 3-MeO mindestens 4-EtO sein. 3,4-DiEtO: schwach.

Im Falle einer vorhandenen 5-EtS-Gruppe
- wird 3,4-DiMeO toleriert, 3-MeO-4-EtO schwächer, und 3-EtO-4-MeO oder 3,4-DiEtO führen zu stark reduzierten Aktivitäten.

Im Falle einer vorhandenen 5-Me-Gruppe
- erzeugen 3-Me-4-MeO oder 3,4-DiMe heftige Wirkungen in Versuchstieren (führen in Katzen zu starkem Aggressivitätsverhalten)

Konformationelles Einschränken der 3-MeO- oder beider 3,5-DiMeO-Gruppen hin zu Dihydrobenzofuranen und Tetrahydrobenzodifuranen verringert die *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten deutlich. Die MeO-Substituenten müssen frei sein um sich dem 5-HT$_{2A}$-Rezeptor anpassen zu können.

Literatur

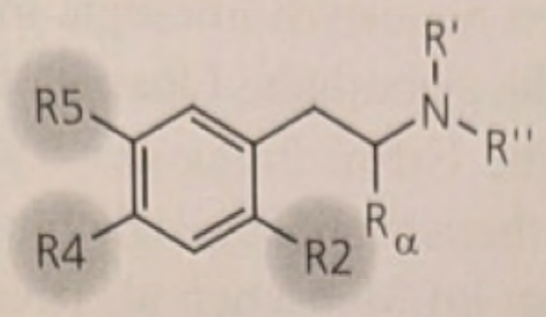
[1] A. R. Patel. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **1968**, *11*, 11.
[2] E. F. Anderson. Peyote, The Divine Cactus. In *Botany of Peyote*, The University of Arizona Press: a, 1980.
[3] C. Rätsch. *Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen*. 2nd ed.; AT Verlag: Aarau, Switzerland, 1998.
[4] B. A. Clement, C. M. Goff, T. D. A. Forbes. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1377.
[5] Ask Dr. Shulgin Online. http://www.cognitiveliberty.org/shulgin/adsarchive/acacia.htm, abgerufen am 12.03.2009
[6] Foto mit Erlaubnis von Forest & Kim Starr. http://www.hear.org/starr/plants/images/image/?q=070320-5798 Accessed in 2010.
[7] Foto mit Genehmigung von Jürgen Bär, Emskirchen. http://www.neustadt-aisch-evangelisch.de/kirchen/stadtkirche/chorraum/stadtkirche_chorraum.htm
[8] A. P. Monte, S. R. Waldman, D. Marona-Lewicka, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, E. Sanders-Bush, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2997.
[9] K. D. Charalampous, A. Orengo, K. E. Walker, J. Kinross-Wright. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1964**, *145*, 242.
[10] A. J. Friedhoff, L. E. Hollister. *Biochem. Pharmacol.* **1966**, *15*, 269.
[11] F. Bernheim, M. L. C. Bernheim. *J. Biol. Chem.* **1938**, *123*, 317.
[12] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Ala. J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[13] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[14] L. Demisch, M. Neubauer. *Psychopharmacol. (Berl.)* **1979**, *64*, 361.
[15] H. Osmond, J. Smythies. *J. Ment. Sci.* **1952**, *98*, 309.
[16] F. A. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, P. Rich, M. Skeels, K. J. Tutt. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[17] A. J. Friedhoff, M. Goldstein. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1962**, *96*, 5.
[18] R. G. Browne, B. T. Ho. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1975**, *3*, 109.
[19] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[20] D. Wu, S. V. Otton, T. Inaba, W. Kalow, E. M. Sellers. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *53*, 1605.
[21] T. Palenicek, M. Balikova, V. Bubenikova-Valesova, J. Horacek. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**, *196*, 51.
[22] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, 2009.
[23] T. S. Ray. *PLoS One* **2010**, *5*, e9019.
[24] D. Trachsel. *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: CH-Solothurn, 2011.
[25] H. R. El-Seedi, P. A. De Smet, O. Beck, G. Possnert, J. G. Bruhn. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *101*, 238.
[26] G. A. Bender. *J. Hist. Med. Allied. Sci.* **1968**, *23*, 159.
[27] http://www.heffter.org/pages/arthur.html
[28] D. M. Perrine. *The Heffter Review of Psychedelic Research* **2001**, *2*, 6.
[29] L. Lewin. *Arch. Exp. Path. Pharm.* **1888**, *24*, 401.
[30] A. Heffter. *Arch. Exp. Path. Pharm.* **1894**, *34*, 65.
[31] A. Hofmann. *J. Mond. Pharm.* **1970**, *13*, 187.
[32] A. Heffter. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 216.
[33] A. Heffter. *Arch. Exp. Path. Pharm.* **1898**, *40*, 385.

[34] In *Readings in Pharmacology*, B. Holmstedt; G. Liljestrand, Eds. The Macmillan Company: New York, 1963; pp 208.
[35] E. Späth. *Monatsh. Chem.* **1919**, *40*, 129.
[36] T. Passie. http://www.bewusstseinszustaende.de/index.php?id=73
[37] R. E. Schultes. *The Heffter Review of Psychedelic Research* **1998**, *1*, 1.
[38] A. Walker. Project Paperclip: Dark side of the Moon. http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/magazine/4443934.stm
[39] Time Magazine. THE CIA: Mind-Bending Disclosures. http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,915244,00.html
[40] C. A. Ross. *Bluebird*. Manitou Communications: Richardson, TX, 2000.
[41] A. Victorian. *Mind Controllers*. Lewis International Inc.: Miami, FL, 2000.
[42] Commitee of Toxicology, N. R. Council. *Possible Long-Term Health Effects of Short-Term Exposure To Chemical Agents, Volume 2: Cholinesterase Reactivators, Psychochemicals and Irritants and Vesicants*. National Academy Press: Washington, 1984.
[43] H. D. Fabing. *Science* **1955**, *121*, 208.
[44] Time Magazine. Medicine: Button, Button... http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,814998,00.html
[45] Time Magazine. Medicine: Mescaline & the Mad Hatter. http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,806711,00.html
[46] J. Smythies. *Neurotox. Res.* **2002**, *4*, 147.
[47] V. M. Savov, I. A. Eluashvili, V. A. Pisarev, L. L. Prilipko, V. E. Kagan. *Biull. Eksp. Biol. Med.* **1980**, *90*, 555.
[48] Telegraph. Dr Humphry Osmond. www.telegraph.co.uk/news/obituaries/1454436/Dr-Humphry-Osmond.html
[49] S. Bedford. *Aldous Huxley: A Biography*. Ivan R. Dee Inc.: Chicaco, IL, 2002.
[50] A. Huxley. *Brave New World*. Vintage Books: 2004.
[51] A. Huxley. *Doors of perception*. Flamingo: 1994.
[52] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *TiHKAL – The Continuation*. Transform Press: Berkeley, CA, 1997.
[53] R. E. Schultes, A. Hofmann. *Pflanzen der Götter*. AT Verlag: Aarau, Switzerland, 1998.
[54] A. T. Shulgin. Psychotomimetic Drugs: Structure-Activity Relationships. In *Handbook of Psychopharmacology*, Plenum Press: New York, 1978; Vol. 11, p Chapter 6.
[55] H. H. Pertz, A. Rheineck, S. Elz. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1999**, *359*, R29.
[56] F. DeSantis, Jr., K. A. Nieforth. *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 1479.
[57] P. Hey. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **1947**, *20*, 129.
[58] D. I. Peretz, J. R. Smythies, W. C. Gibson. *J. Ment. Sci.* **1955**, *101*, 317.
[59] R. M. Pinder, R. W. Brimblecombe, D. M. Green. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 322.
[60] O. Foussard-Blanpin, J. Bretaudeau, J. Chenieu, G. Schwachhofer, J. Chopin. *Therapie* **1963**, *18*, 1441.
[61] C. R. Creveling, J. Daly, B. Witkop. *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, *64*, 125.
[62] O. M. Friedman, K. N. Parameswaran, S. Burstein. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 227.
[63] I. Cohen, J. F. Fischer, W. H. Vogel. *Psychopharmacol. (Berl.)* **1974**, *36*, 77.
[64] G. Aranda, M. Vuillaume. *Experientia* **1977**, *33*, 261.
[65] A. Heffter. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3004.
[66] A. Heffter, R. Capellmann. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 3634.
[67] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1545.
[68] E. A. Zeller. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1963**, *107*, 811.

[69] D. Trachsel, D. Lehmann, M. Hadorn. Unveröffentlichte Arbeiten, 2006.
[70] Anonym. Persönliche Mitteilung, 2009.
[71] A. T. Shulgin, W. E. Perry. *The Simple Plant Isoquinolines.* Transform Press: Berkeley, CA, 2002.
[72] K. W. Bentley. *Isoquinoline Alkaloids (Chemistry and Biochemistry of Organic Natural Products).* Taylor & Francis Ltd.: Amsterdam, Netherlands, 1998.
[73] R. M. Parkhurst, P. A. Strum, H. Johnson, W. A. Skinner. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1394.
[74] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953.
[75] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5148.
[76] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. E. Nichols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1997.
[77] D. E. Nichols, C. F. Barfknecht, J. P. Long, R. T. Standridge, H. G. Howell, R. A. Partyka, D. C. Dyer. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 161.
[78] T. H. McLean, J. J. Chambers, J. C. Parrish, M. R. Braden, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch-Orbaugh, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4269.
[79] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, 2010.
[80] T. H. McLean. Conformationally-restricted analogues of hallucinogenic phenethylamines as functionally-selective agonists of the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, 2005.
[81] Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel. Verfahren zur Darstellung eines Derivates des Phenyläthylamins. CH150822, 1931.
[82] Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel. Verfahren zur Darstellung eines Derivates des Phenäthlyamins. CH150823, 1931.
[83] O. Leminger. *Chem. Prum.* **1972**, *22*, 553.
[84] U. Braun, G. Braun, P. Jacob, 3rd, D. E. Nichols, A. T. Shulgin. *NIDA Res. Monogr.* **1978**, 27.
[85] D. Trachsel. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3019.
[86] D. Trachsel, D. Lehmann. Unveröffentlichte Arbeiten, 2009.
[87] P. P. Minnaar. *Onderstepoort J. Vet. Res.* **2000**, *67*, 27.
[88] E. Kuehle, B. Baasner. Fluorinated alkylamidosulfonyl chlorides. DE 3429048, 1986.
[89] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 734.
[90] D. L. Nelson, V. L. Lucaites, D. B. Wainscott, R. A. Glennon. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, 1.
[91] D. Trachsel, V. Setola, B. Roth. Unveröffentlichte Arbeiten, **2008**.
[92] M. R. Braden. Towards a biophysical understanding of hallucinogen action. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 2007.
[93] M. A. Parker, D. M. Kurrasch, D. E. Nichols. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4661.
[94] P. Jacob, 3rd, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 881.
[95] J. G. Bruhn, H. R. El-Seedi, N. Stephanson, O. Beck, A. T. Shulgin. *J. Psychoactive Drugs* **2008**, *40*, 219.
[96] H.-G. Alpermann, K. v. Werner. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1979**, *312*, 94.
[97] P. Jacob, 3rd, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1348.
[98] M. A. Parker. Studies of perceptiotropic phenethylamines: determinants of affinity for the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 1998.
[99] P. R. Moya, K. A. Berg, M. A. Gutierrez-Hernandez, P. Saez-Briones, M. Reyes-Parada,

B. K. Cassels, W. P. Clarke. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*, 1054.
[100] D. Trachsel, C. Enzensperger. Unveröffentlichte Daten, 2008.
[101] Anonym. Persönliche Mitteilung, 2004.
[102] G. V. Erives, S. S. Lau, T. J. Monks. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *324*, 284.
[103] D. E. Nichols, D. C. Dyer. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 299.
[104] C. Bungard, J. Morris, C. Jonathan. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7354.
[105] M. Erne, F. Ramirez. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 912.
[106] J. Lundstrom, S. Agurell. *Acta Pharm. Suec.* **1970**, *7*, 247.
[107] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1292.
[108] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1470.
[109] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2066.
[110] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 332.
[111] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert, Jr., M. B. Noel. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.
[112] D. A. Kalbhen. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1971**, *10*, 370.
[113] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Psychopharmacol. Bull.* **1967**, *4*, 13.
[114] A. T. Weil. *Bull. Narcotics* **1966**, *4*, 002.
[115] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch, A. T. Shulgin, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1001.
[116] L. Casali, G. Pinchi, E. Puxeddu. *Monaldi. Arch. Chest. Dis.* **2007**, *67*, 53.
[117] R. Howard. The size zero pill. http://www.dailymail.co.uk/femail/article-409347/The-size-zero-pill.html
[118] M. K. Parr, K. Koehler, H. Geyer, S. Guddat, W. Schanzer. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 298.
[119] Z. Lin, S. Zhang, M. Zhao, C. Yang, D. Chen, X. Zhang. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2008**, *22*, 1882.
[120] M.-S. Cheng, L. Pan, R.-J. Xing, J.-F. Chen, J.-M. Shen. *Drugs Fut.* **2007**, *32 (Supl. A)*, 53.
[121] M. R. Kernan, R. C. Cambie, P. R. Bergquist. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 720.
[122] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann. *Römpp Lexikon Naturstoffe*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1997.
[123] D. M. Roll, C.W.J. Chang, P. J. Scheuer, G. A. Gray, J. N. Shoolery, G. K. Matsumoto, G. D. Van Duyne, J. Clardy. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2916.
[124] H. Osmond. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1957**, *66*, 418.
[125] D. Baroni, *Psychoanalytische Praxis* **1931**, *1*, 145.
[126] J. Gartz, *Halluzinogene in historischen Schriften*. Nachtschatten Verlag: Solothurn, CH, 1999.

8.5. 2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine



Zu sehen, welch immense Menge an Wissen durch die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine geschaffen wurde, ist schlicht beeindruckend. Über einen Zeitraum von mehr als vier Dekaden wurden hunderte Substanzen hergestellt, modifiziert und untersucht. Einer der frühen Motoren für die Entwicklung dieser Substanzklasse ist zweifelsohne die Faszination für diese Substanzen, die unsere Wahrnehmung während Stunden tiefgreifend zu verändern vermögen: die sogenannten Halluzinogene. Obschon Halluzinationen im Sinne der Definition sehr selten auftreten, üben viele der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine eine einzigartige Wirkung im Bereich der visuellen, olfaktorischen, akustischen, taktilen, assoziativen und emotionalen Wahrnehmung auf den Probanden aus, weswegen sie als Psychedelika bezeichnet werden. Diese Moleküle wirken sozusagen an der Peripherie zur (Selbst-) Wahrnehmung und sind dadurch äußerst attraktiv für die Erforschung der menschlichen Psyche sowie deren zugrundelegenden biologischen Prozesse.

Jede neue Erkenntnis brachte weitere Forschungsideen ins Rollen, und jede umgesetzte Idee erzeugte neue Fragen. Es liegt auf der Hand, dass der Satz „Je tiefer man in die Materie eindringt, desto mehr realisiert man, wie wenig man versteht" auch hier vollumfänglich zutrifft.

Auffallend ist, dass viele 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine eine hohe Affinität zu den Serotonin-5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweisen. Im Folgenden sollen zunächst die Zusammenhänge und Interaktion dieser Substanzklasse mit den 5-HT_2-Rezeptoren erörtert werden.

8.5.1. Die Interaktion mit dem Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor

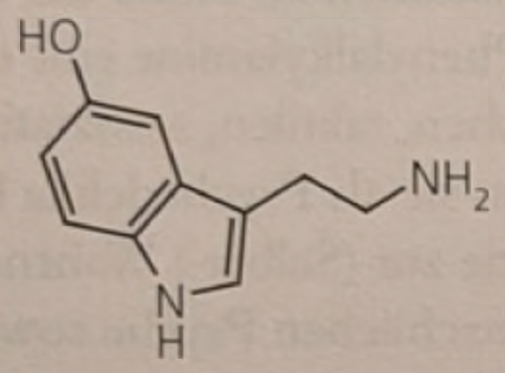
Die Serotonin-5-HT_2-Rezeptorklasse wurde erstmals im Jahre 1979 identifiziert [1]. Sie ist in die Regulierung des kardiovaskulären Systems sowie in zahlreiche zentrale Prozesse wie Schlaf, Appetit und sexuelle Aktivität involviert. Es wird angenommen, dass eine große Anzahl mentaler Krankheiten wie Schizophrenie, Depression, Angst, Migräne und Essstörungen einer anomalen Neurotransmission innerhalb der 5-HT_2-rezeptorvermittelten Pfade unterliegt. Serotonin (5-HT; **1**) ist der natürliche agonistische Neurotransmitter, zeigt jedoch keine Selektivität und ist somit als pharmakologisches Werkzeug von begrenztem Nutzen.

Die 5-HT_2-Rezeptorklasse umfasst drei Subpopulationen, namentlich die 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}-, und 5-HT_{2C}-Isoformen. Um mehr über die Bedeutung der einzelnen Subtypen zu erfahren bedarf es selektive Liganden, die gleichzeitig eine selektive funktionelle Aktivität aufweisen. Es sind zahlreiche hochaffine Liganden bekannt; viele davon sind einfache Phenethylamine, jedoch zeigen sie keine Rezeptorselektivität [2-6, 193].

Das eingehend untersuchte Phenethylamin 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (DOB; **2**) bindet mit hohen Affinitäten an die 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}- (und in kleinerem Ausmaß 5-HT_{2B}-) Rezeptoren, jedoch zeigt es zwischen diesen wenig Selektivität [2-6]. Die Gründe dafür werden in der hohen Sequenzhomologie in der transmembranen Region der beiden Rezeptoren vermutet, wo die eigentliche Ligandenbindung stattfindet [7].

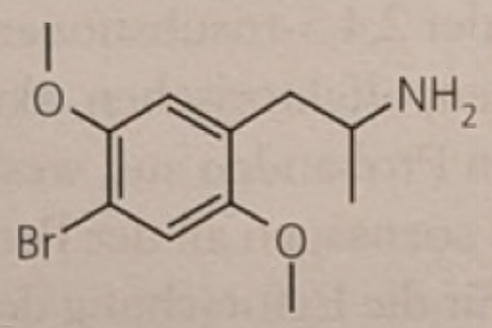
Die Phenethylamine sind für die Erforschung der 5-HT_2-Rezeptorklasse sehr attraktiv, was vor allem an der einfachen synthetischen Zugänglichkeit dieser Substanzen liegen dürfte. Unzählige davon haben sich zudem im Menschen als potente Psychedelika erwiesen [8, 9], weshalb diese Substanzklasse während der letzten vier Jahrzehnte intensiv in Tiermodellen sowie im Menschen untersucht wurde.

Innerhalb dieser Substanzklasse tragen die potentesten Derivate die allgemeine Struktur **3**, ein Phenethylamin mit einem 2,4,5-Substitutionsmuster. Dabei sind die 2- und 5-Position idealerweise mit MeO-Gruppen substituiert und die 4-Position trägt einen lipophilen Substituenten (Alkyl, Alkylthio, CF_3 etc.).



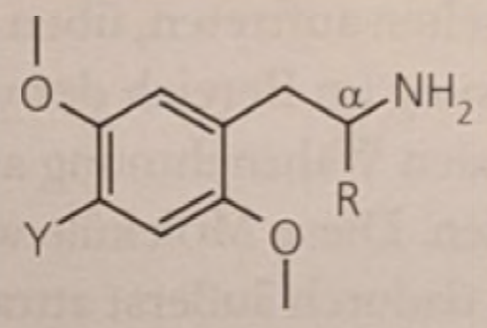
1

Serotonin (5-HT)



2

DOB



3

Der 4-Substituent ist für eine hohe Affinität entscheidend: Vergleicht man die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten von 2C-H (**4**) sowie 2,5-DMA (**5**) mit den potenten Psychedelika wie 2C-B (**6**) oder DOB (**2**), dann erkennt man, wie drastisch das Einführen respektive das Weglassen eines 4-Substituenten Einfluss auf die Affinität hat. So betragen die Affinitäten am [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor für 2C-H (**4**) K_i= 3000nM, 2C-B (**3**) 16nM, 2,5-DMA (**5**) 4720nM und DOB (**2**) 32nM [10] (Abb. 1). Auch den MeO-Gruppen kommt eine zentrale Bedeutung bei; ihr Fehlen führt in der Regel zu einem deutlichen Affinitäts- und Wirkungsverlust (siehe Kapitel 8.5.21 und 8.5.22).

Die Anwesenheit einer α-Methylgruppe in Struktur **3** wirkt sich wenig auf die 5-$HT_{2A/C}$-Affinität aus. Demzufolge weisen Phenethylamine ungefähr dieselbe Affinität wie deren racemische α-Methyl-Verwandte (Amphetamine) zu diesen Bindungsstellen auf [2, 10-12] (siehe Kapitel 8.5.15). Die starken Unterschiede der Humandosis und Wirkdauer [13] werden teilweise der erhöhten metabolischen Stabilität [2, 14] und erhöhten Hydrophobizität [15] zugeschrieben. Gleichwohl scheint auch die intrinsische Aktivität am Rezeptor eine bedeutende Rolle zu spielen [13], worin die α-Methylderivate im Vergleich zu den Phenethylaminen eine erhöhte intrinsische Aktivität zeigen [12] (siehe Kapitel 8.5.15 und 8.5.20). Mit einer α-Ethylierung geht allgemein ein drastischer Wirkverlust einher.

Normalerweise zeigen Verbindungen der Struktur **3** mit einem kleinen lipophilen Substituenten an der äußerst wichtigen 4-Position agonistische Aktivität (Y= Halogen, Me,

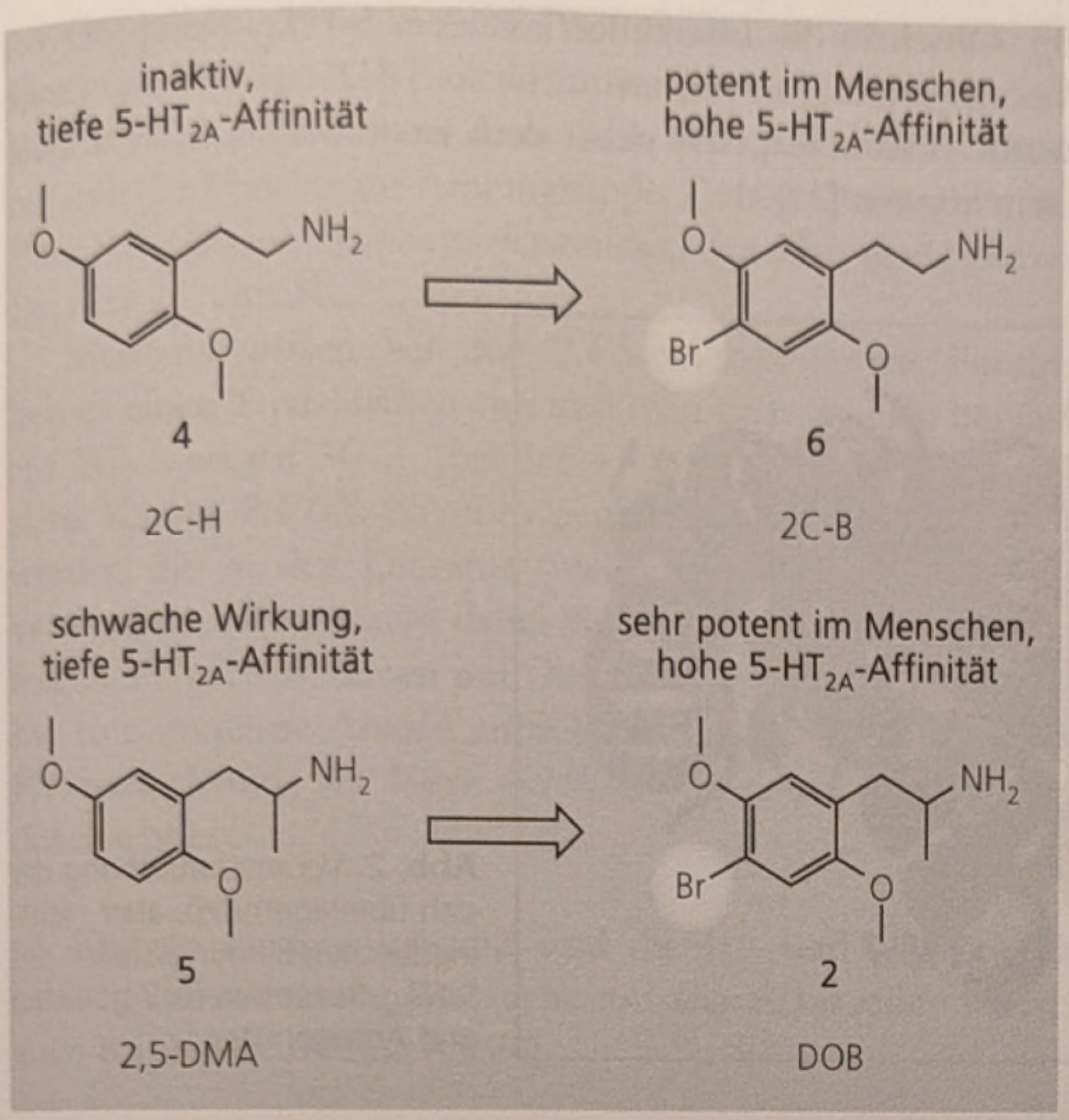


Abb. 1. Das Anbringen eines 4-Substituenten (hier Brom) in 2,5-Dimethoxyphenethylamine hat einen enormen Einfluss auf die biologische Aktivität.

CF_3 etc.), und solche mit einem großen lipophilen 4-Substituenten (Y= Alkylkette > ~ C4, 3-Phenylpropyl etc.) antagonistisches Verhalten. Jedoch ist bis heute der Übergang zwischen diesen Strukturen nicht gut bestimmt.

Bis heute scheint das Vorhandensein der 2,5-MeO-Gruppen zumindest für agonistische Interaktion ein strukturelles Erfordernis zu sein. Liegen große, lipophile 4-Substituenten vor (was zu antagonistischen Bindungseigenschaften führt), so können auch in Abwesenheit der 2,5-MeO-Gruppen hochaffine 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptorliganden erhalten werden [10] (siehe auch Kapitel 7.2.1 und 7.3.4).

Die meisten der Serotoninrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), der 5-HT_{2A}-Subtyp eingeschlossen [16, 17]. Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptormodelle schlagen zwei sich überlagernde Regionen für die Zugänglichkeit der Liganden vor [18, 19] (zusammengefasst in [20]). Es wird demnach angenommen, dass Agonisten mit den transmembranen Helices TM3 und den angrenzenden TM4, TM5 und TM6 interagieren, und Antagonisten mit TM3 und den angrenzenden TM2, TM6 und TM7 wechselwirken (Abb. 2). In TM3 liegt der hoch konservierte Aspartatrest, der mit dem protonierten Stickstoff der Amine eine Salzbrücke bildet, die allen Liganden gemeinsam ist. In TM6 liegt ebenfalls ein hoch konserviertes Bündel von Aminosäuren, die aber aromatischen Charakters sind (Trp und Phe). Sie ermöglichen ein Stacking mit den aromatischen Teilen von Agonisten und Antagonisten.

Eine immense Menge von Phenylalkylaminen mit der allgemeinen Struktur **3** (R= H oder Me) und einer großen Varietät an 4-Substituenten (z. B. Y = Halogen, Alkyl, Alkylthio, Alkyloxy, Nitro, CF_3, und andere) wurden durch zahlreiche Forscher hergestellt und

untersucht (z.B. [8, 13, 22-30]). Obschon die Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor von großer Bedeutung ist, sind Phenethylamine bei weitem nicht so 5-HT_2-selektiv wie lange angenommen. Erst kürzlich wurde präsentiert, dass nebst dem serotonergen System viele weitere Rezeptoren involviert sein können [31].

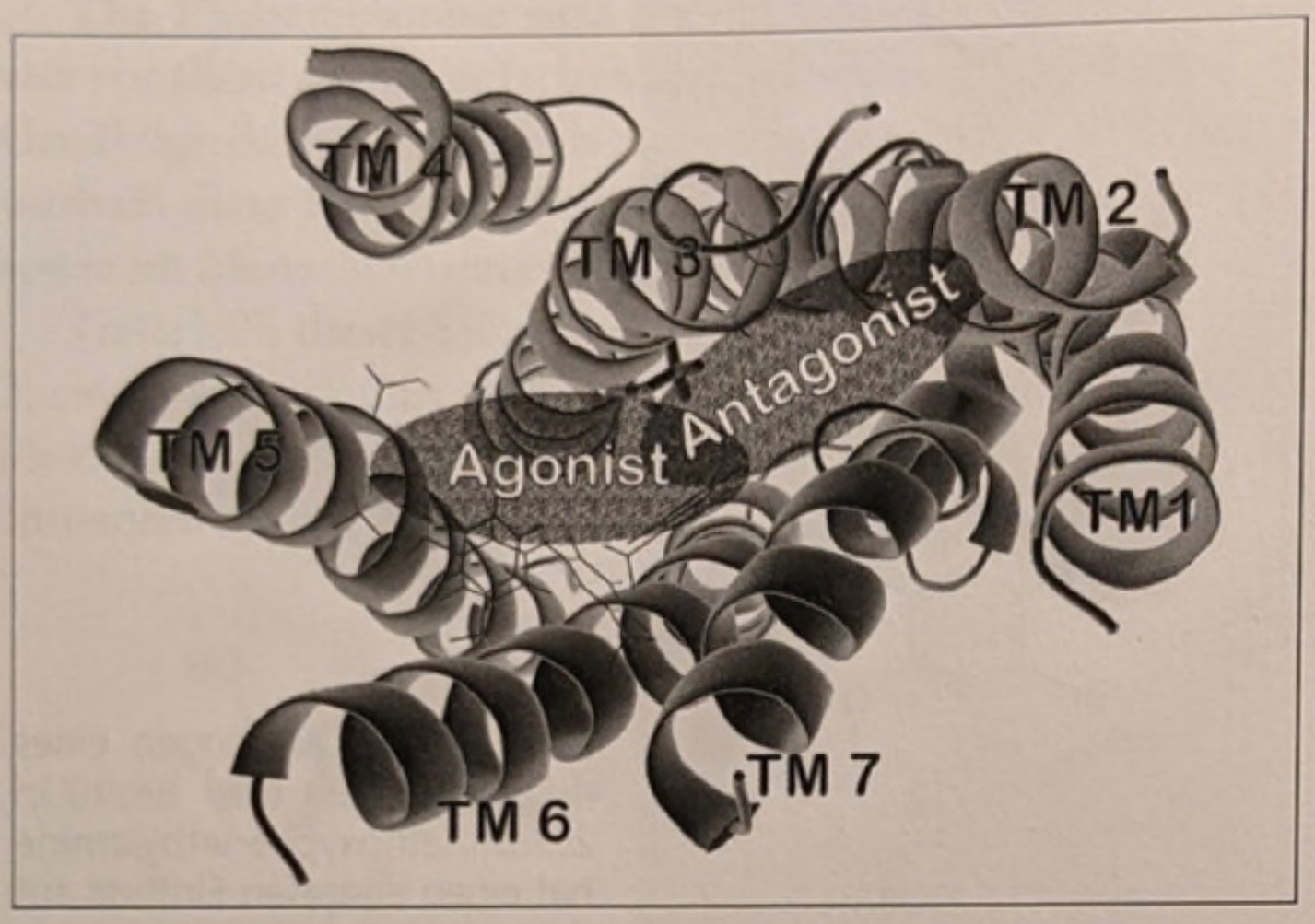


Abb. 2. Veranschaulichung der sich überlagernden, aber nicht-identischen Bindungsstellen des 5-HT_{2A}-Rezeptors für Agonisten und Antagonisten [21].

8.5.2. Definition der 2C- und 3C-Derivate (Terminologie)

In der Fach- und Sachliteratur hat sich grundsätzlich die Norm durchgesetzt, dass man im Falle einer 2-Phenethylaminstruktur von einem 2C-Derivat spricht, und liegt in dem Molekül eine Phenylisopropylaminstruktur vor, so wird dieses den 3C-Derivaten zugeteilt. Diese Definition bezieht sich schlicht auf die Anzahl der C-Atome in der Seitenkette, vorausgesetzt zwischen dem Phenylteil und dem Amin ist jeweils eine C2-Einheit und im Falle einer zusätzlichen Me-Gruppe liegt diese in α-Position zum Amin (Abb. 3). Daher werden die 3C-Derivate auch als α-Methylphenethylamine oder mit dem viel bekannteren Namen Amphetamine bezeichnet.

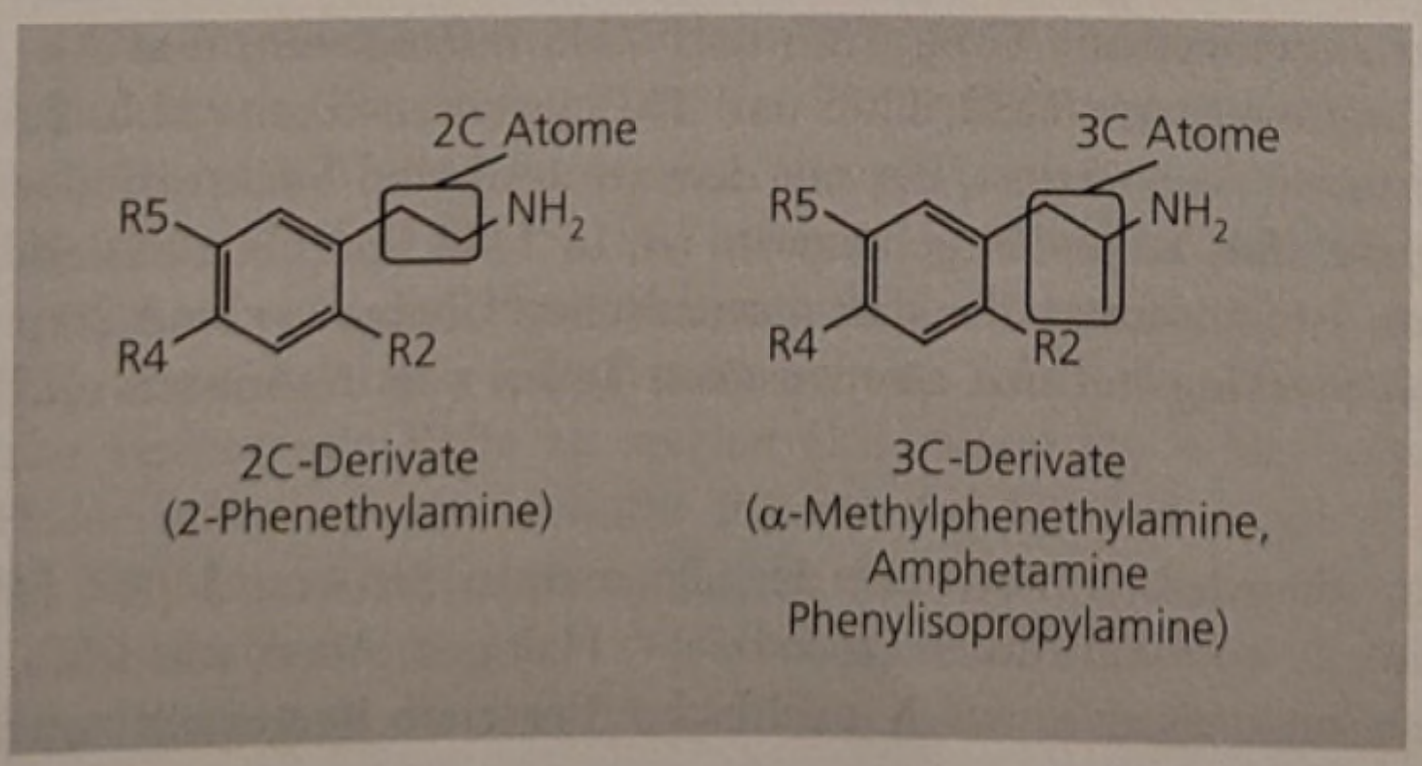


Abb. 3. Definition der 2C- und 3C-Derivate. Bezeichnet wird dabei die Anzahl C-Atome der Seitenkette; der Abstand zwischen Aryleinheit und der Aminofunktion bleibt dabei gleich (Ar-C-C-N). Gezeigt an den 2,4,5-trisubstituierten Derivaten (es sind auch 2C- und 3C-Derivate mit anderen Substitutionsmustern am Aromaten möglich).

Oft wird auch der Begriff Phenethylamine verwendet; er schließt dabei häufig die 3C-Derivate mit ein, da 2-Phenethylamin dieser Struktur zugrundeliegt. Nicht präziser wäre der Begriff Phenylalkylamine, denn auch hier gäbe es verschiedene Möglichkeiten der Anordnungen der Phenyl- zur Aminogruppe. Daher werden hier die Begriffe Phenethylamine und Phenylalkylamine synonym verwendet. Um klar abzugrenzen, benutzt man am besten die Begriffe 2C und 3C.

Meistens weisen bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen die 3C-Derivate bereits einen Trivialnamen auf, und man trifft deshalb bei der Suche nach Namen vielmehr auf 2C-… als auf 3C-… (bei den 3,4,5-trisubstituierten Phenyalkylaminen ist es umgekehrt, siehe Kapitel 8.4.10). Es gibt eigentlich keine offizielle Liste zur Namensgebung, vielmehr werden die in der Literatur (meistens vom Erfinder/Autor) einmal gesetzten Namen verwendet, und es macht dabei Sinn, der von *Alexander Shulgin* geprägten Nomenklatur zu folgen. Er gilt zusammen mit *David E. Nichols* als Koryphäe der Phenylalkylaminforschung, hat eine immense Anzahl an Substanzen auf ihre psychoaktive Wirkung geprüft und die Phenylalkylamine im Werk *PiHKAL* [8] sowie die Tryptamine im Buch *TiHKAL* [32] dokumentiert.

Weitaus weniger bekannt sind die 1C- und 4C-Verbindungen (Abb. 4): Sie wurden schlicht äußerst selten untersucht und zeigten bis anhin wenig biologische Wirkungen (siehe auch Kapitel 8.5.16 und 8.5.24).

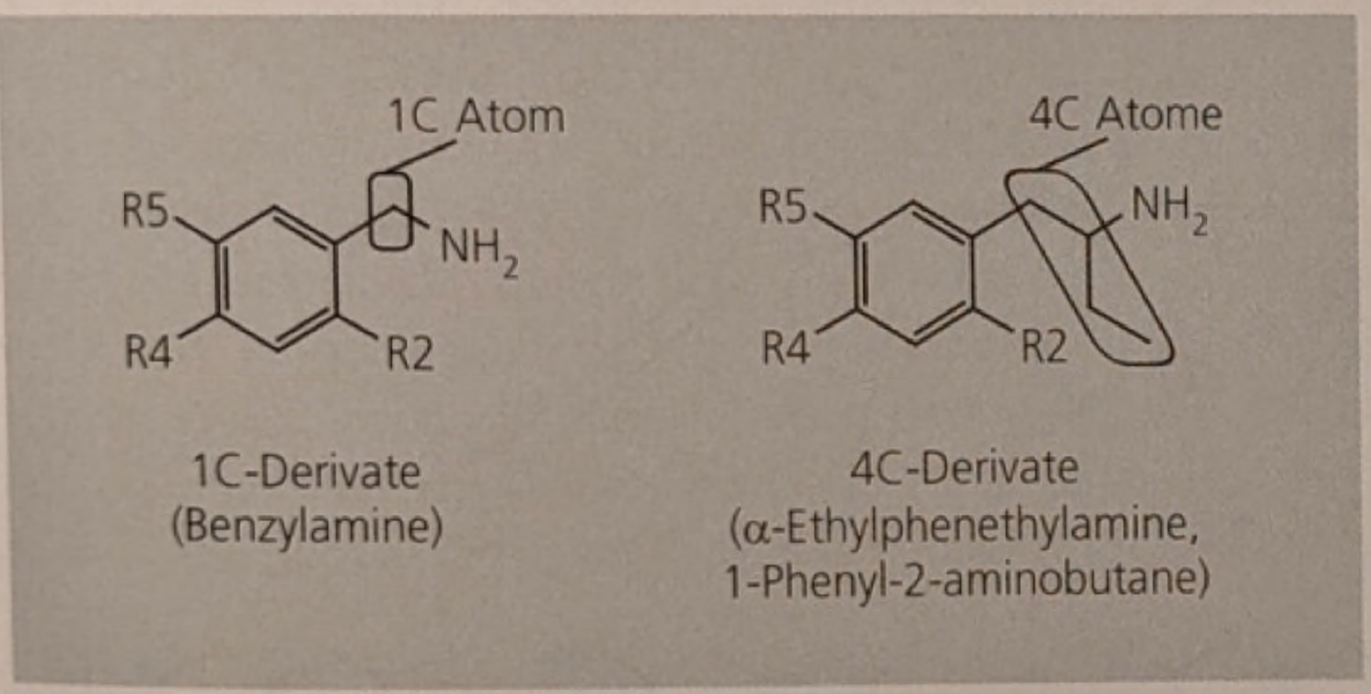


Abb. 4. Struktur der 1C- und 4C-Derivate (es sind auch andere Substitutionsmuster am Aromaten möglich).

Die 2C-Derivate der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine tragen jeweils eine 2C-Seitenkette und eine 2,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem 4-Substituenten. In Abhängigkeit davon werden sie wie in Abb. 5 eingeteilt. Die Beschaffenheit des 4-Substituenten innerhalb einer Gruppe bestimmt schließlich den Platzhalter im Namen (siehe die entsprechenden Tabellen der Gruppen für Details).

Eine ähnliche Namensgebung existiert für die gängigsten 3C-Derivate, die Phenylisopropylamine oder Amphetamine (Abb. 5). Auch hier bestimmt die Beschaffenheit des Substituenten innerhalb einer Gruppe den Platzhalter im Namen (siehe die entsprechenden Tabellen der Gruppen für Details).

Als erste Gruppe werden die 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine besprochen (2C-R- oder 2C-Alkyl-Derivate, Kapitel 8.5.3).

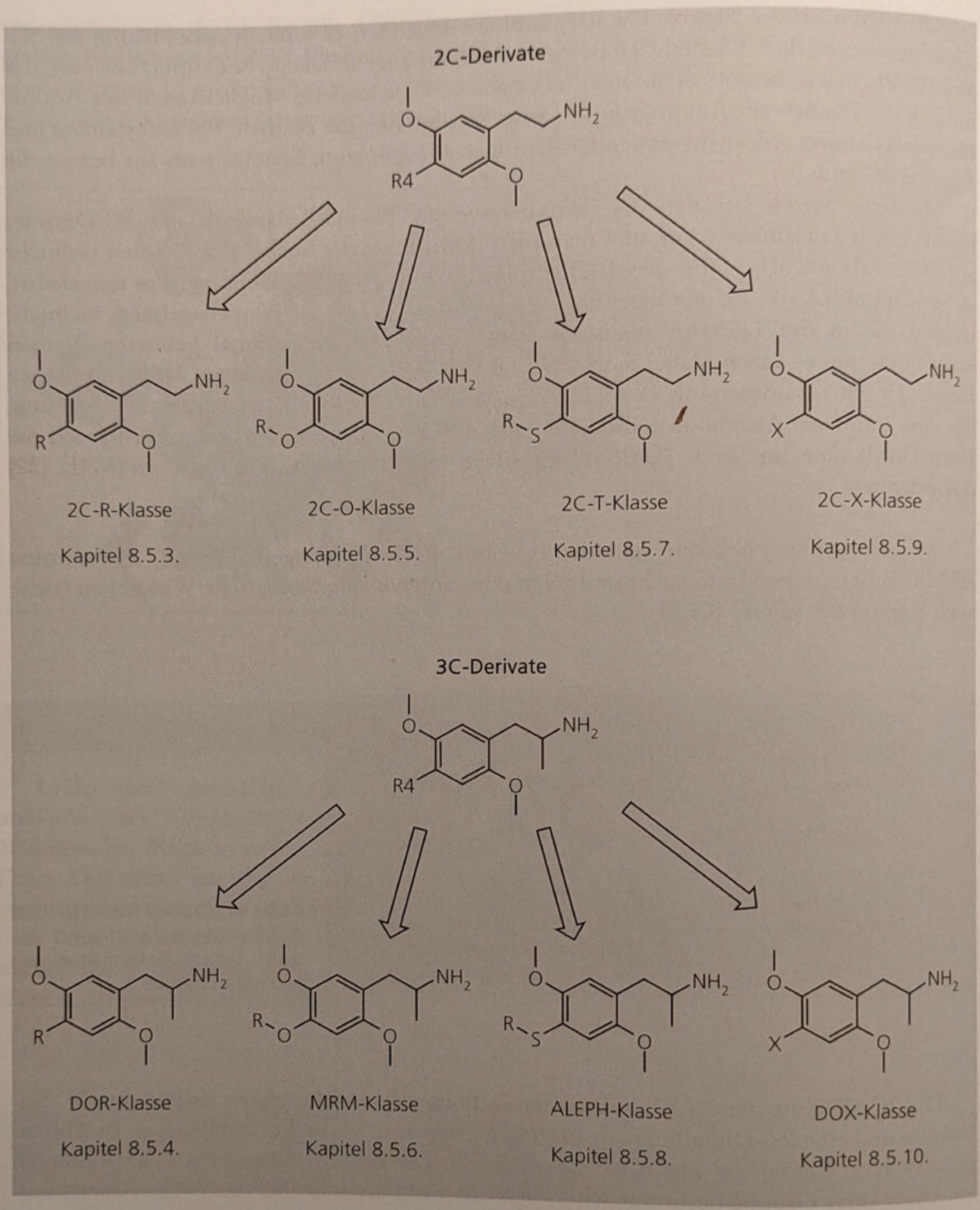
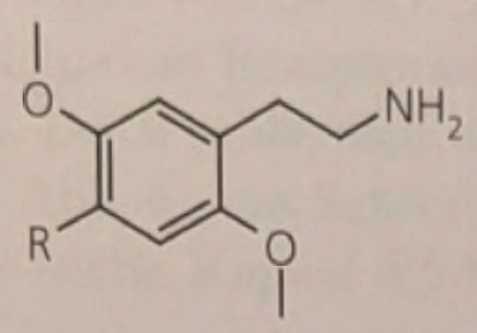


Abb. 5. Stammklassen der 2,4,5-trisubstituierten 2C- und 3C-Derivate.

8.5.3. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R- oder 2C-Alkylderivate)

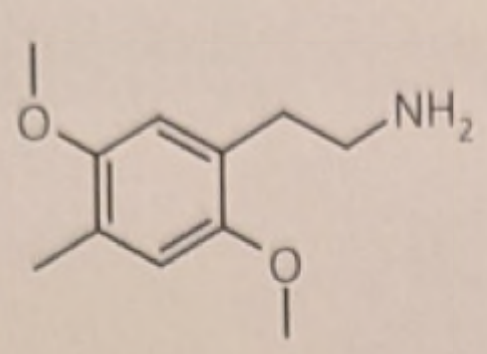


Nachdem eine Reihe von im Menschen potenten 4-substituierten 2,5-Dimethoxyamphetamine entdeckt wurde (siehe Kapitel 8.5.4), stellte sich die Frage nach der Wirkung analoger Verbindungen, die keine α-Methylgruppe tragen. Da diese Substanzen eine Seitenkette zwischen dem Arylteil und dem *N*-Atom mit zwei *C*-Atomen aufweisen, spricht man von den 2C-Derivaten. Die Namensgebung bedient sich der Zusammensetzung aus dem Term „2C-" und einem Platzhalter R, der sich aus dem 4-Substituenten ableitet (D für Methyl, E für Ethyl, P für Propyl etc. D rührt ursprünglich von Desoxy her: anstelle einer MeO- eine Me-Gruppe) [8].

Das einfachste Derivat ist das 2C-D (**7**). Es wurde 1970 von *Ho* et al. hergestellt und auf den Einfluss auf pentobarbitalinduzierten Schlaf in Mäusen untersucht [33]. Es stellte sich damals die Frage, was wohl geschieht, wenn man von den potenten 3C-Derivaten (Amphetamine) zu den 2C-Derivaten (Phenethylamine) wechselt; so veröffentlichten *Shulgin* und *Carter* ausführlich die Wirkungen von 2C-D (**7**) im Vergleich zum potenten Psychedelikum DOM (**8**) im Menschen [34]. Später wurde es unter dem Namen LE-25 erfolgreich in klinischen Studien in Deutschland erforscht. Das Chiffre LE- leitet sich vom involvierten Psychiater *Hanscarl Leuner* ab. 2C-D (**7**) ist im Vergleich zu anderen 2C-Derivaten relativ wenig potent: eine mittlere orale Dosierung liegt zwischen 20–60mg, und die Wirkdauer beträgt 4–6h. In diesem Dosisbereich erzeugt die Substanz keine Veränderungen im visuellen Bereich, sie wirkt eher empathogen und kommunikationsfördernd [8, 9]. Höhere Dosierungen (über 100mg) sollen jedoch intensive Farben hervorrufen [8]. Es konnte schließlich eine Wirkzeitverkürzung um den Faktor ~3 (4–6h *vs.* 14–20h) und eine um den Faktor ~6 (20–60mg *vs.* 3–10mg) höhere Dosis im Vergleich zu DOM (**8**) festgestellt werden (siehe Tabelle 13).

Das weitere Homologisieren des 4-Substituenten zum 4-Ethylderivat 2C-E (**9**) bringt eine potente, bemerkenswert psychedelische Wirkung mit sich. 10–25mg reichen aus, um den Probanden während 8–12h in einen veränderten Bewusstseinszustand zu versetzen [8, 9]. Auffallend ist, dass sich verschiedene Personen an längst vergessene Erlebnisse erinnern konnten, und diese zu analysieren und interpretieren vermochten [35]. Der Bewusstseinszustand ist für manche Personen dramatisch und ziemlich beängstigend. Es sind deutliche Veränderungen im visuellen und emotionalen Bereich vorhanden.

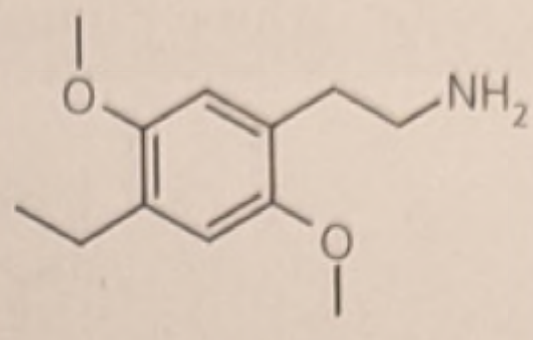
Das Homologisieren zum 4-Propylderivat 2C-P (**10**) ergibt eine noch potentere Substanz: 6–10mg gepaart mit einer Wirkzeit von 10–16h [8]. Es wurde vermehrt von unangenehmen körperlichen Nebenwirkungen berichtet. Visuelle Veränderungen wurden gelegentlich wahrgenommen. Wie beim 2C-E (**9**) scheint auch hier die persönliche Suszeptibilität stark zur Natur der Wirkung beizutragen, so dass bei gleicher Dosierung zwei verschiedene Individuen sehr unterschiedlich ausgeprägte Wirkungen erfahren können. Das nächste Homologon ist 2C-BU (**11**); es ist bis anhin eine unbekannte Substanz.



7; 2C-D

20-60mg
4-6h

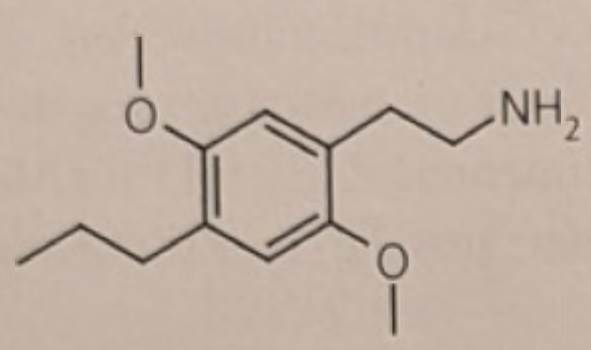
Energetisierend
Keine Visuals



9; 2C-E

10-25mg
8-12h

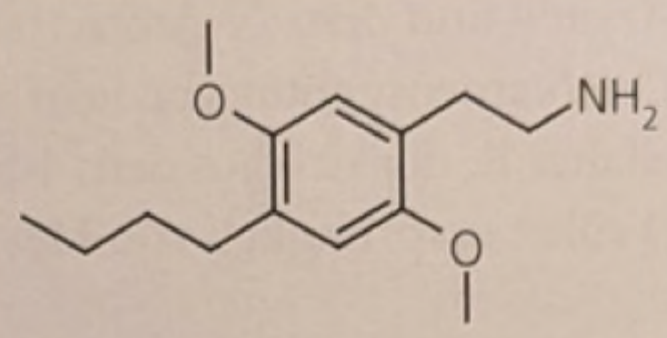
Komplex
Visuals



10; 2C-P

6-10mg
10-16h

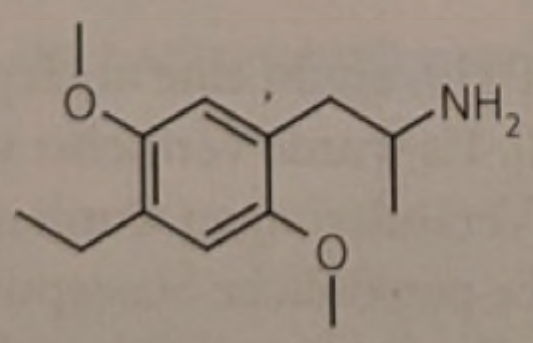
Komplex
Teilweise Visuals
Manchmal körperliches Unbehagen



11; 2C-BU

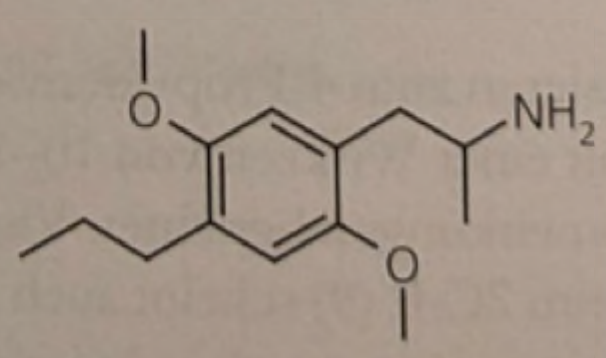
Unbekannte Verbindung

Das Verzweigen des 4-Alkylsubstituenten wurde ebenfalls untersucht. Das einfachste verzweigte Derivat ist 2,5-Dimethoxy-4-isopropylphenethylamin 2C-IP (**12**, Abb. 6). Zunächst lassen die *In-vitro*-Daten des 3C- analogen DOIP (**13**, Abb. 6, siehe auch Kapitel 8.5.4) vermuten, dass 2C-IP (**12**) im Menschen nur sehr schwach ist: *Aldous* et al. fanden heraus, dass der 4-Substituent essenziell ist für hohe Aktivität im Kaninchen-Hyperthermiemodell (das Erhöhen der Temperatur im Kaninchen korrelierte mit der Potenz von Psychedelika im Menschen) [24]. Die Aktivität blieb bei den 4-Ethyl- sowie 4-Propylderivaten DOET (**14**) und DOPR (**15**, Kapitel 8.5.4) hoch, fiel jedoch stark ab im Falle der verzweigten 4-Isopropylgruppe. *Shulgin* erwähnt zudem, dass bei DOIP (**13**) weder bei 4mg noch 10mg irgendwelche Wirkungen vorhanden waren und dass ihm mitgeteilt wurde, dass im Bereich von 20–30mg „gesicherte Veränderungen des mentalen Zustandes" vorhanden seien [8].



14

DOET



15

DOPR

Was jedoch zunächst rätselhaft scheint, sind die Rezeptoraffinitäten: DOIP (**13**, K_i= 76nM) weist an [^{3}H]Ketanserin markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren der Ratte (Frontalkortex) eine Affinität auf, die zwischen derjenigen von DOET (**14**, K_i= 100nM) und DOPR (**15**, K_i= 69nM) liegt [36]. Es ist offensichtlich, dass Rezeptoraffinitäten alleine nicht die endogene Wirkung im Menschen reflektieren. Doch schließlich untersuchten *Trachsel* et al. trotzdem das 2C-IP (**12**) [37] (Synthese siehe Abb. 6), das Schätzungen zufolge eigentlich im Bereich von über 100mg aktiv sein müsste (siehe Kapitel 8.5.15, Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate).

Die Affinität zum [^{3}H]Ketanserin markierten geklonten h5-HT$_{2A}$-Rezeptor (Tabelle 1) von 2C-IP (**12**) beträgt K_i=45nM [38] und ist leicht erhöht im Vergleich zu DOIP (**13**, K_i=76nM; Tabelle 2, Frontalkortex Ratte). Verschiedenen anekdotischen Berichten zufolge erwies sich 2C-IP (**12**) schließlich als deutlich aktiv im Bereich von 8–25mg bei einer Wirkzeit von 8–12h. Wie bei 2C-E (**9**) und 2C-P (**10**) scheint es auch hier, dass eine vorsichtige persönliche Titration der Dosis vonnöten ist, um nicht einer Überdosierung zu unterliegen (siehe auch Kommentare zum Metabolismus bei DOIP (**13**)). Aufgrund des starken Bewusstwerdens der Bedeutung des Moments wurde die Substanz auch als „Momento“ bezeichnet.

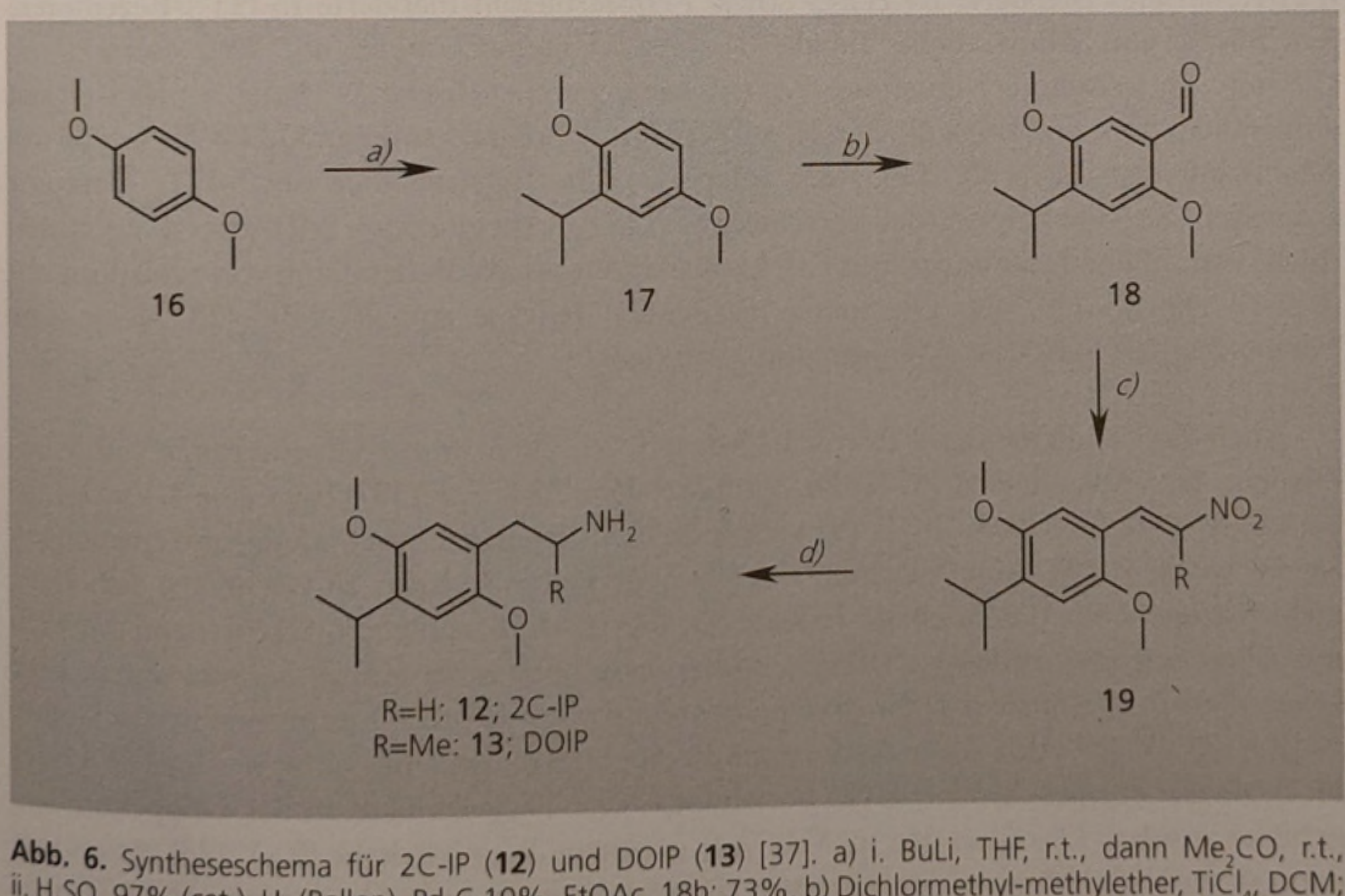
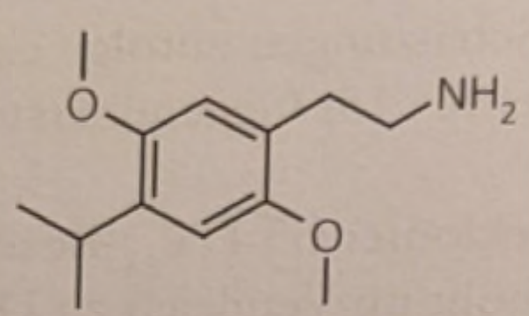


Abb. 6. Syntheseschema für 2C-IP (**12**) und DOIP (**13**) [37]. a) i. BuLi, THF, r.t., dann Me_2CO, r.t., ii. H_2SO_4 97% (cat.), H_2 (Ballon), Pd-C 10%, EtOAc, 18h; 73%. b) Dichlormethyl-methylether, $TiCl_4$, DCM; 52%. d) RCH_2NO_2, $BuNH_2$, AcOH, mol. Sieb, 15min und 45min 90°C, respektive; 77% (R=H) und 79% (R=Me). d) Alan, THF, 0°C; 70% (R=H) und 55% (R=Me), als Hydrochloride.

Diese doch überraschenden Resultate veranlassten dann zur Untersuchung des Cyclopropylanalogon 2C-CP (**20**) (Synthese siehe Abb. 7, A) [37].

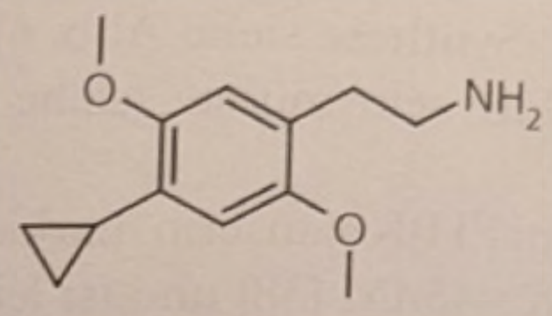
Die 5-HT$_2$-Rezeptoraffinitäten von 2C-CP (**20**) erwiesen sich im Vergleich zu 2C-IP (**12**) als rund 2–4-mal tiefer [38] (siehe Tabelle 1), und dies reflektierte sich schließlich auch in

ersten anekdotischen Untersuchungen; Die für eine Wirkung erforderliche Dosis liegt höher (ca. 15–35mg *vs.* 8–25mg). Zudem scheint die Wirkzeit deutlich kürzer zu sein (3–6h *vs.* 8–12h). Die Wirkung wurde als eher diffus und undefinierbar beschreiben, und die vollen Effekte wurden noch nicht erforscht.



12; 2C-IP

8-25mg
8-12h



20; 2C-CP

15-35mg
3-6h

Eine weitere Substanz mit verzweigtem 4-Substituent ist 2C-TBU (**23**) [37], das eine *t*-Butylgruppe trägt (Synthese siehe Abb. 7, B). Es ist hoch affin zu den 5-HT_2-Rezeptoren ([^{3}H]Ketanserin markierte h5-HT_{2A}- sowie [^{3}H]Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren: K_i= 35nM und 24nM, siehe Tabelle 1). Erste Untersuchungen mit 7mg sowie 10mg (5+5mg, 2h getrennte Einnahme) zeigten keine psychedelische Wirkung, es ist lediglich aufgefallen, dass eine lang anhaltende, ausgeprägte Müdigkeit aufkam. Durch die Größe des 4-Substituenten dürfte 2C-TBU (**23**) antagonistische Eigenschaften am 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen. Gegenwärtig werden verschiedene 5-HT_{2A}-Antagonisten oder inverse Agonisten (nicht vom Phenethylamintyp) mit Erfolgsaussichten auf die Behandlung von Schlaflosigkeit klinisch geprüft [39, 40]. Die müde machenden Effekte von 2C-TBU (**23**) lassen eine Verwandtschaft mit diesem Wirkprinzip vermuten.

Auch das Oxidieren des 4-Alkylsubstituenten zu Alken- sowie Alkinderivaten wurde untersucht. Das Alkenderivat 2C-V (**28**, Synthese siehe Abb. 7, C) [37] trägt eine 4-Vinylgruppe; es ist strukturell dem 2C-E (**9**) verwandt. Aus initialen Dosisfindungsuntersuchungen ist nur wenig zur Wirkung bekannt: Bei 10+5mg, getrennt durch 1h zeichneten sich erste, nicht unangenehm beschriebene Effekte ab, die rund 5h anhielten. Ein weiterer Versuch mit 25mg erzeugte eindeutige Effekte, wobei diese noch nicht voll ausgeprägt waren. Eine zweite Person verspürte mit 25mg keine nennenswerten Effekte. Interessanterweise konnte *N*-BOC-2C-V (**29**, Abb. 7, A) unter sauren Bedingungen nicht entschützt werden (TFA oder HCl), da die entsprechenden HCl- beziehungsweise TFA-Addukte an der Doppelbindung gebildet wurden. Das über den in Abb. 7, C gezeigten Weg erhaltene 2C-V (**28**) erwies sich dann gegenüber 1M wässriger Salzsäure als etwas stabiler: nach 6h wurden rund 10% und nach 24h etwa 50% zersetzt [37].

Das Ethinylderivat 2C-YN (**32**) [41] zeigt deutlich abgeschwächte Affinitäten zu den [^{3}H]Ketanserin markierten 5-HT_{2A}- sowie [^{3}H]Mesulergin markierten 5-HT_{2C}-Rezeptoren (K_i= 439nM und 473nM, siehe Tabelle 1) [38]. Es wurde zunächst ein rascher Metabolismus der Dreifachbindung vermutet, da eine orale Dosis von 13mg sowie 20mg in Probanden keine Wirkung entfaltete. Um einen Teil des Metabolismus zu umgehen, wurden 2·5mg (getrennt durch 1h) nasal appliziert, wobei sich eine kurzanhaltende (2–3h) Wirkung entfaltete. Bei

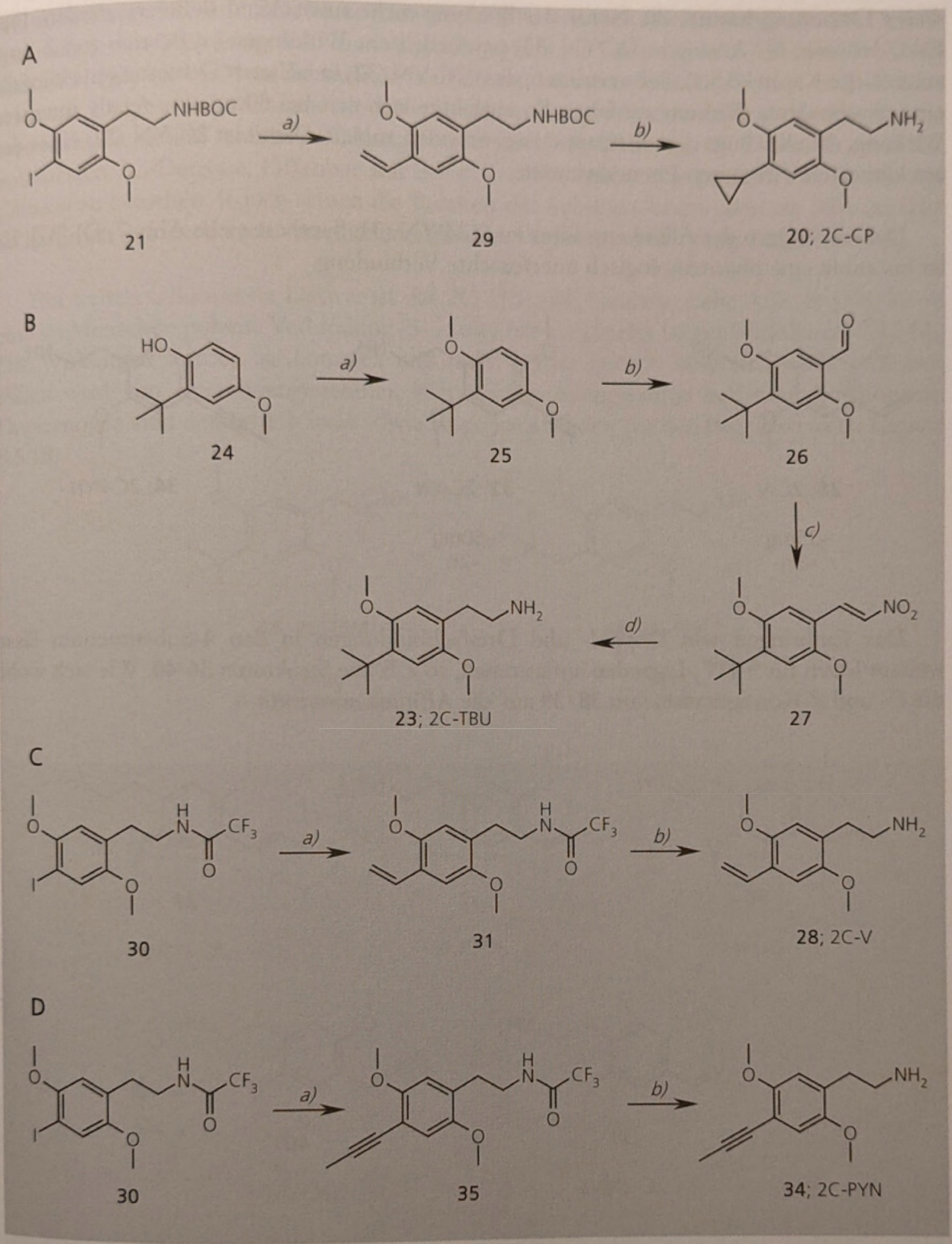
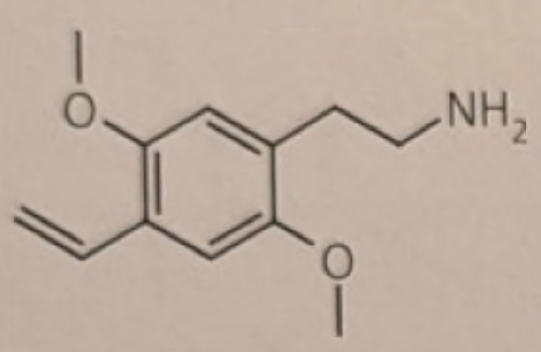


Abb. 7. A: a) 2,4,6-Trivinylcyclotriboroxan-Pyridinkomplex, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DME, H_2O, 85°C; 75%. b) i. Et_2Zn, TFA, CH_2I_2, DCM, 0°C auf r.t., 20min, danach mit NEt_3 vor dem Aufarbeiten basisch stellen; 74%. ii. HCl-Dioxan; 86% (als Hydrochlorid). **B**: a) MeI, K_2CO_3, DMSO, 60°C; 69%. b) Dichlormethylmethylether, $TiCl_4$, DCM; 37%. d) $MeNO_2$, $BuNH_2$, AcOH, mol. Sieb, 5min 95°C; 86%. d) Alan, THF, 0°C; 69%, als Hydrochlorid. **C**: a) 2,4,6-Trivinylcyclotriboroxan-Pyridinkomplex, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DME, H_2O, 85°C; 52%. b) i. NaOH aq., MeOH. ii. HCl-Et_2O; 43% (als Hydrochlorid). **D**: a) Propin (Ballon, Sättigung des Reaktionsgemisches mittels Blubbern), CuI, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, NEt_3, THF, r.t.; 92%. b) i. NaOH aq., MeOH. ii. HCl-Et_2O; 75% (als Hydrochlorid).

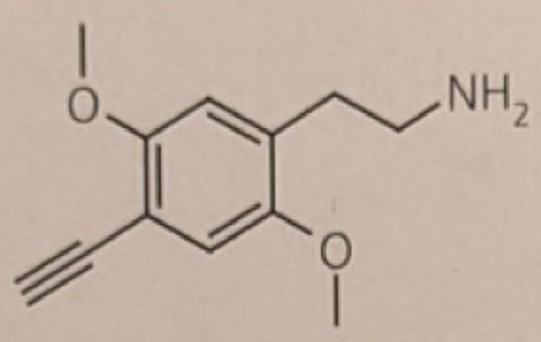
dieser Dosierung konnte die Natur der Wirkung nicht ausreichend definiert werden. Der Fakt, dass sein 3C-Analogon DOYN (**33**) psychedelische Wirkungen im Bereich von 2–6mg zeigt (siehe Kapitel 8.5.4), ließ vermuten, dass 2C-YN (**32**) in höheren Dosierungen ebenfalls eine psychoaktive Wirkung entfaltet. So entfaltete sich erst bei 50mg eine relativ intensive Wirkung, die allerdings gerade knappe zwei Stunden anhielt. Damit ist 2C-YN (**32**) eines der am kürzesten wirksamen Phenethylamine.

Das Verlängern der Alkinkette führt zu 2C-PYN (**34**; Synthese siehe Abb. 7, D) [37]. Es ist bis anhin eine pharmakologisch unerforschte Verbindung.



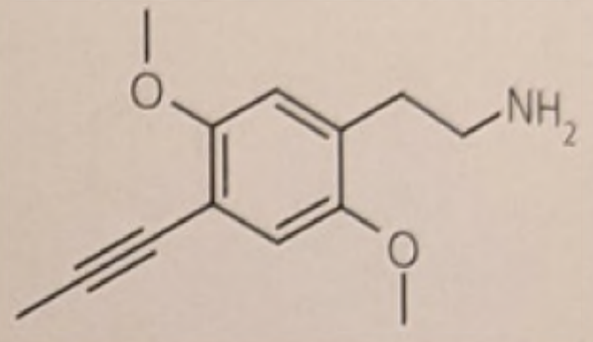
28; 2C-V

~25mg
~5h



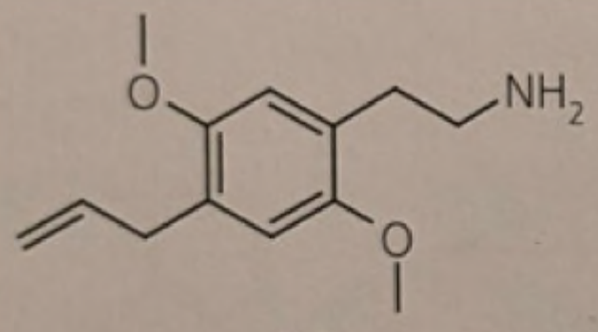
32; 2C-YN

~50mg
~2h



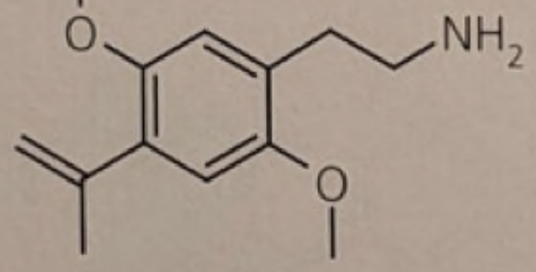
34; 2C-PYN

Das Einbringen von Doppel- und Dreifachbindungen in den 4-Substituenten lässt weitere Ideen für 5-HT_2-Liganden aufkommen, so z. B. die Strukturen **36**-**40**. Wie sich wohl die *E*- und *Z*-Konfiguration von **38**/**39** auf die Affinität auswirkt?



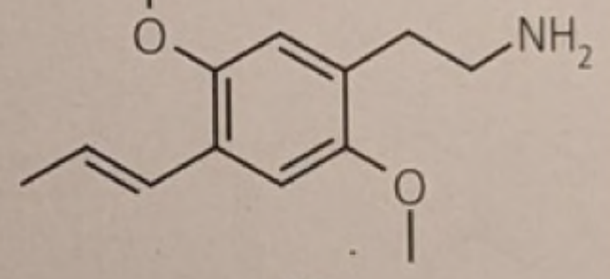
36

2C-AL



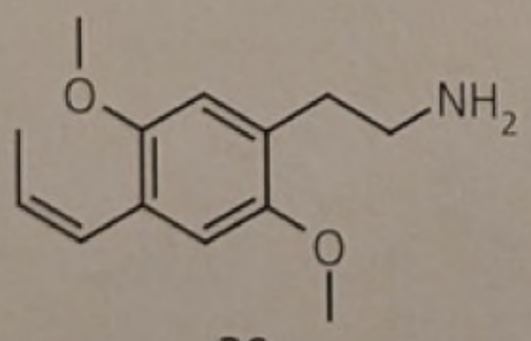
37

2C-1MV



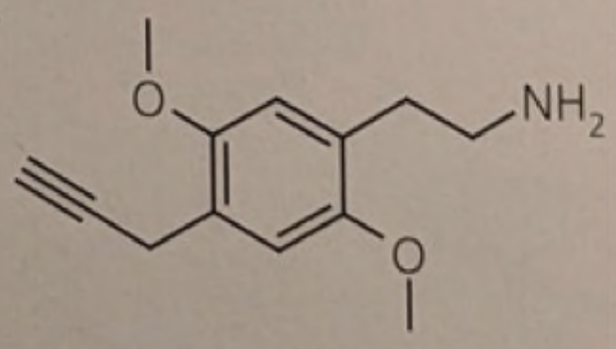
38

2C-2MVE



39

2C-2MVZ



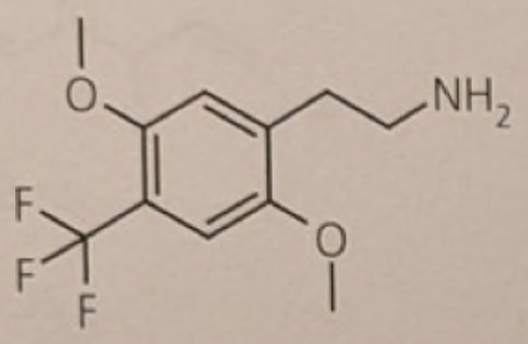
40

2C-YNP

Auch der Einfluss von Fluoratomen in den 4-Alkylsubstituenten wurde spärlich untersucht: Das Trifluormethylderivat 2C-TFM (**41**) wurde 1994 *Nichols* und Coworkers als potenter 5-$HT_{2A/C}$-Agonist identifiziert [13]. Es gehört zusammen mit seinem α-Methyl-Gegenstück DOTFM (**42**) zu den potentesten einfachen Phenethylaminen an diesem Rezeptorsubtyp. Auch erwiesen sich **41** und **42** in einer Drug-Discrimination-Studie (DD, Ratten, Training Drug: LSD) als gleich potent oder leicht potenter als DOB (**2**) oder DOI

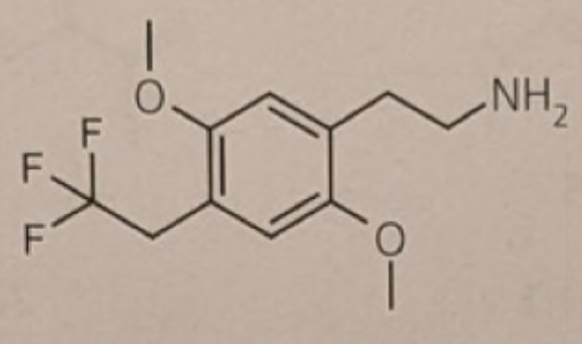
(**43**, siehe Kapitel 8.5.10). Dies ist auch insofern interessant, als damit erstmals ein 2C-Derivat (Phenethylamin-Typ) in der DD in etwa gleich potent wie das potente 3C-Derivat DOB (**2**) oder DOI (**43**) ist. Im Menschen würde man demzufolge eine tiefe Dosis resp. hohe Potenz erwarten. Es gibt vereinzelte anekdotische Berichte dazu, und es wird berichtet, dass 3–6mg bereits deutliche und intensive Wirkungen erzeugen [42]. Damit ist 2C-TFM (**41**) eines der potentesten 2C-Derivate. Offenbar war zeitweise über Internetshops 2C-TFM als *Research Chemical* zu beziehen, jedoch schien die Reinheit der Substanz kaum mehr als 50% zu sein. So liest man demnach auch verschiedene/höhere Angaben zur Wirkung und Dosierung.

Ein weiteres, fluoriertes Derivat ist das 2C-TFE (**44**; Synthese siehe Abb. 8) [37]. Es ist eine im Menschen potente Verbindung (5–15mg) mit ausgeprägt langer Wirkdauer (12–24h). Die Wirkungen werden als komplex und nicht immer einfach beschrieben. In manchen Fällen wird von einer unangenehmen körperlichen Komponente berichtet. Bei höheren Dosierungen sind deutliche *Visuals* sowie *Imagery* vorhanden (zu den Begriffen siehe Kapitel 8.5.18).



41; 2C-TFM

3-6mg
6-10h oder mehr



44; 2C-TFE

5-15mg
12-24h

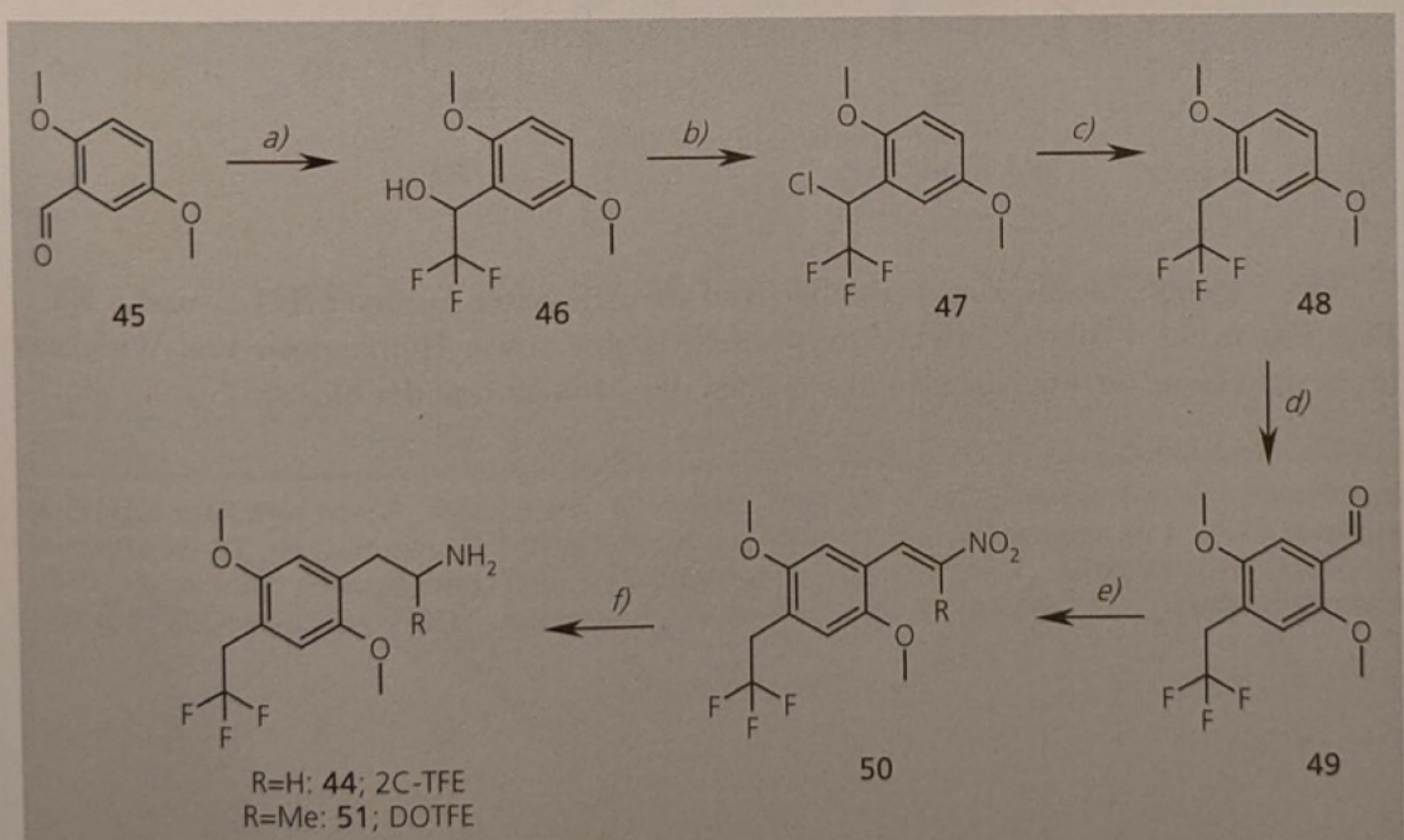
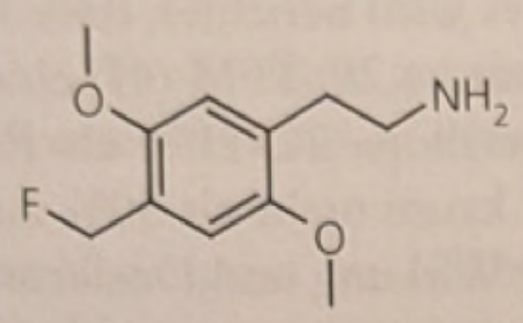


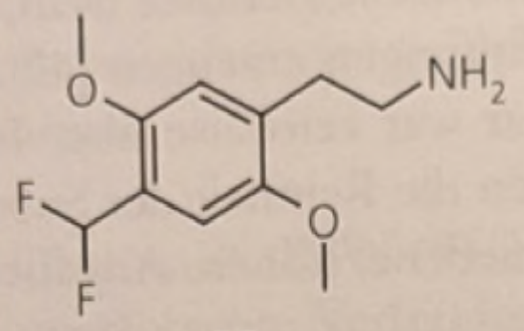
Abb. 8. Syntheseschema für 2C-TFE (**44**) und DOTFE (**51**) [37]. a) TMS-CF_3, kat. TBAF, THF; 86%. b) $SOCl_2$, Pyridin, Toluen; 94%. c) H_2 (Ballon), $Pd(OH)_2$, EtOH; 93%. d) Dichlormethyl-methylether, $TiCl_4$, DCM; 89%. e) RCH_2NO_2, $BuNH_2$, AcOH, mol. Sieb, 5min und 180min 95°C, respektive; 93% (R=H) und 79% (R=Me). f) Alan, THF, 0°C; 60% (R=H) und 86% (R=Me), als Hydrochloride.

Es sind eine Vielzahl weiterer fluorierter Verbindungen vorstellbar (z.B. die Strukturen **52**-**59**), und auch hier sind theoretisch unzählige mögliche Kombinationen zu erforschen.



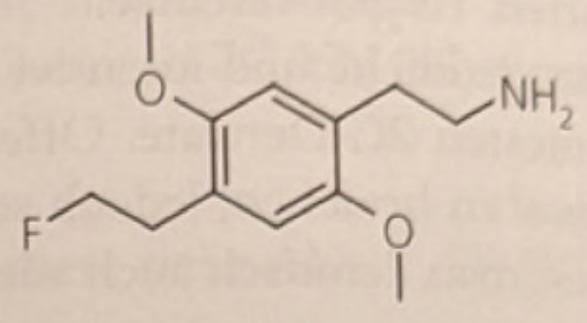
52

2C-FM



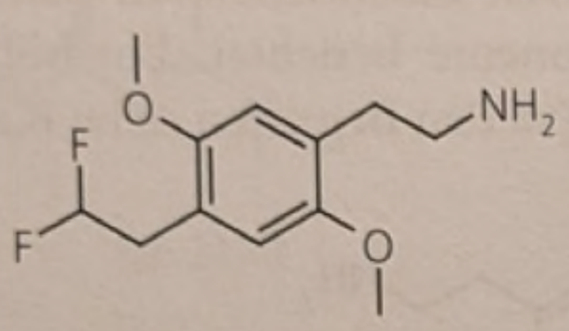
53

2C-DFM



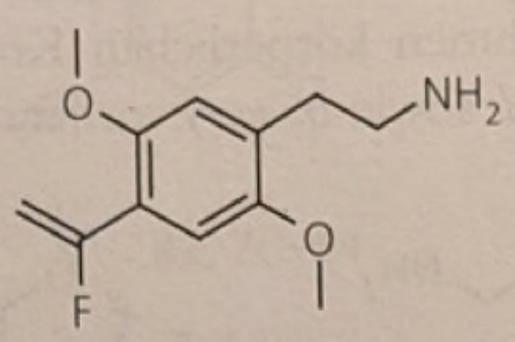
54

2C-FE



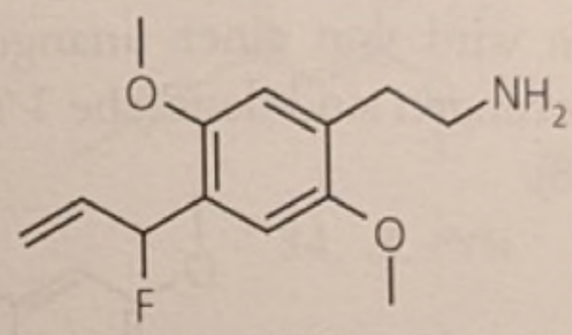
55

2C-DFE



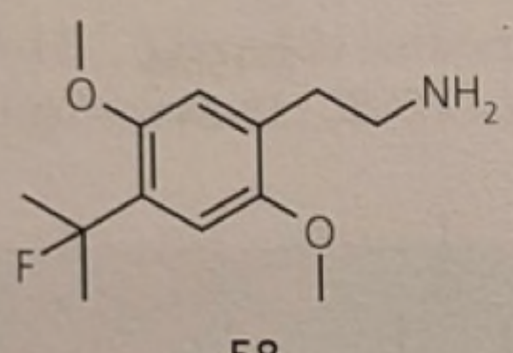
56

2C-FV



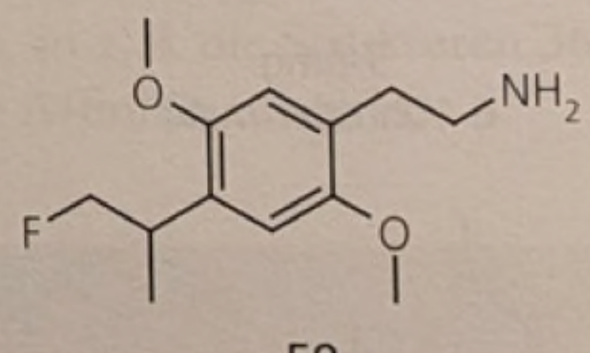
57

2C-FAL



58

2C-FIP

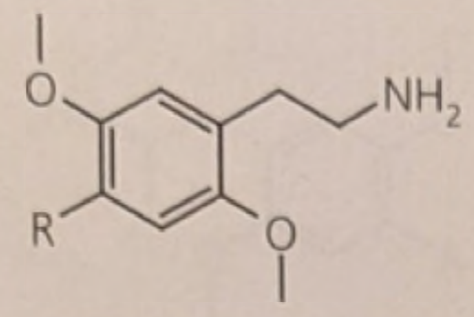


59

2C-FIP2

Die folgende Tabelle 1 zeigt abschließend die Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren der 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine sowie Humandosis und Wirkdauer (es besteht keine direkte Korrelation zwischen der Affinität und der Dosis).

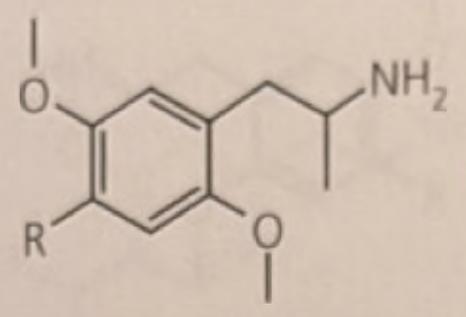
Tabelle 1. Übersicht 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R-Derivate). Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren sowie Humandosis und -Wirkdauer. K_i-Werte in nM, von *Trachsel* et al., falls nicht anders vermerkt [38].



Nr.	Name	R	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]LSD (nM)[a]	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]LSD (nM)[b]	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)[c]	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)[d]	Humandosis	Dauer
1	2C-D	H_3C					20–60mg	4–6h
41	2C-TFM	F, F, F	1.1[e]		74.5[f]		3–6mg	6–10h[h]
9	2C-E		1.4[g]	1.6[g]			10–25mg	8–12h
28	2C-V						~25mg[h]	~5h[h]
32	2C-YN		108	115	439	473	~50mg[h]	~2h[h]
44	2C-TFE	F, F, F	63	42	116	377	5–15mg	12–24h
10	2C-P						6–10mg	10–16h
34	2C-PYN							
12	2C-IP		23	19	45	106	8–25mg	8–12h
20	2C-CP		95	41	112	173	15–35mg[h]	3–6h[h]
23	2C-TBU		11	7	35	24	>5mg	

a) [^{3}H]LSD markierte h5-HT_{2A}-Rezeptoren. b) [^{3}H]LSD markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren. c) [^{3}H]Ketanserin markierte h5-HT_{2A}-Rezeptoren. d) [^{3}H]Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren. e) [$_{125}$I]DOI markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [13]. f) [^{3}H]Ketanserin markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [13]. g) [^{125}I]DOI markierte h5-HT_{2A}- oder h5-HT_{2C}-Rezeptoren [43]. h) unsicher, nicht genügend erforscht.

8.5.4. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine (DOR-Derivate)



Die 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine sind einerseits potente Liganden der 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren, andererseits entfalten einige davon typische psychedelische Wirkungen im Menschen. Die Namensgebung erfolgt durch den Term „DO" kombiniert mit dem Platzhalter gebildet aus dem 4-Substituenten (M für Methyl, ET für Ethyl etc., siehe Tabelle 2).

Geht man zum Ursprung der Geschichte der 2,4,5-trisubstituierten Amphetamine, so kann man sich ungefähr an der Darstellung von Abb. 9 orientieren: Frühe Untersuchungen, die bereits in den 1930er Jahren stattfanden [44, 45], zeigten die Wirklosigkeit des Isomescalins (**60**), einer einfachen strukturellen Abwandlung des Mescalins (**61**). Auch das weitere Umordnen der MeO-Gruppen hin zu 2,4,5-Trimethoxyphenethylamin (**61**; auch bekannt als 2C-O oder 2,4,5-TMPEA, siehe Kapitel 8.5.5) ergab eine im Menschen wirklose Substanz. Erst das Einführen einer α-Me-Gruppe (Synthese von *P. Hey*, 1955; zusammengefasst in [8]) vermochte die Potenz zu steigern: 3,4,5-Trimethoxyamphetamin (TMA; **63**, siehe Kapitel 8.4.3) erwies sich als etwa doppelt so potent wie Mescalin (**61**, siehe Kapitel 8.4.1). Hier beginnt eigentlich auch die Geschichte des glorreichen Chemikers *Alexander Shulgin*, der, fasziniert von der Wirkung des Mescalins (**61**), zunächst die Wirkung von TMA (**63**) auf die Psyche testete. Das Vorhandensein einer eindeutigen Wirkung ging mit den Kommentaren in den persönlichen Mitteilungen über die Wirkung von TMA (**63**) von *Hey* an die Gruppe von *Peretz* und *Smythies* in Kanada einher [8].

Die Wirkung einer α-Methylgruppe konnte bereits in den späten 1920er Jahren bei der strukturellen Wandlung von 2-Phenethylamin (**64**) hin zu Amphetamin (**65**) beobachtet werden, jedoch noch viel ausgeprägter: Während 2-Phenethylamin (**64**, siehe Kapitel 1) bis weit über 1000mg keine psychoaktive Wirkung entfaltet, wirkt Amphetamin (**65**, siehe Kapitel 2) bereits ab Dosierungen von 5mg stimulierend. Der Fall Phenethylamin-Amphetamin bewegt sich zwar im Bereich der Psychostimulanzien, einer der Effekte ist jedoch derselbe: Der Metabolismus wird durch die α-Methylgruppe gehemmt (für weitere Effekte der α-Methylgruppe siehe 8.5.15 Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate).

Ausgehend von den Erkenntnissen über TMA (**63**) wurden von *Shulgin* zunächst die sechs möglichen Trimethoxyamphetamine hergestellt [46], wobei zwei herausragten [8]: Das TMA-2 (**66**) und das TMA-6 (**67**), und ersteres war die spektakulärste Entdeckung, eine Substanz, die im Menschen rund 10-mal potenter als Mescalin (**61**) war.

Die nächste Fragestellung für *Shulgin* war der Effekt der simplen Homologisierung einer der drei MeO-Gruppen zum EtO-Analog (MME (**68**), MEM (**69**), EMM (**70**), siehe auch Kapitel 8.5.21) [8]. Es war MEM (**69**), jenes mit der 4-Ethoxygruppe, das sich bereits bei 10mg mit ersten Anzeichen einer Wirkung im Menschen äußerte. Daraus stellte sich für *Shulgin* die Frage, was wohl beim Weglassen des *O*-Atoms in TMA-2 (**66**) geschehen würde. Die daraus abgeleitete Substanz ist das „Desoxy-TMA-2", oder, wie er die Nomenklatur prägte, DOM (**8**; DO für Desoxy und M für Methyl, welche anstelles der 4-MeO-Gruppe steht).

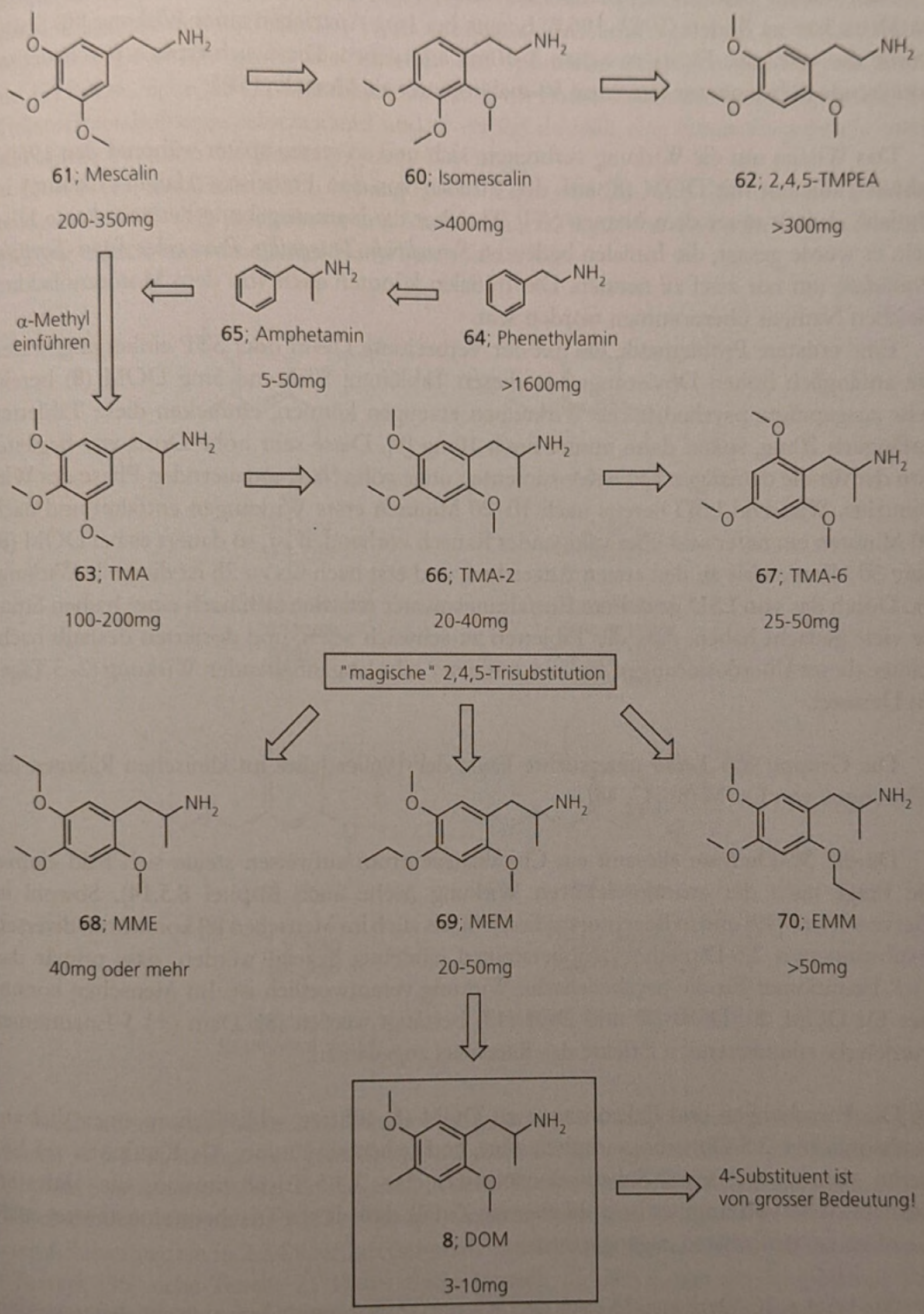


Abb. 9. Grob skizzierter Ablauf der strukturellen Herleitung des potenten Psychedelikums DOM (**8**). Die Werte in Milligramm geben die aktive Humandosis wieder.

Nun war die Entdeckung perfekt: DOM (**8**) zeigte bei den Versuchen, die aktive Dosis im Menschen zu finden (1963–1964), bereits bei 1mg Anzeichen einer Wirkung [8]. Später wurde die vollaktive Dosis zwischen 3–10mg angegeben. Diese sich typisch psychedelisch entfaltende Substanz war also rund 50-mal potenter als Mescalin (**61**)!

Das Wissen um die Wirkung verbreitete sich und so waren später während den 1960er Jahren Tabletten mit DOM (**8**) auf den Straßen von San Francisco (Haight-Ashbury) im Umlauf, damals unter dem Namen STP [8]. Über die Namensgebung herrscht keine Klarheit; es wurde gesagt, die Initialen bedeuten *Serendipidy, Tranquility, Peace* oder *Super Terrifying Psychedelic*, um nur zwei zu nennen. Die Initialen könnten auch von dem Motorenöladditiv gleichen Namens übernommen worden sein.

Eine ernstere Problematik, die mit der Verbreitung DOM oder STP einherging, waren die anfänglich hohen Dosierungen in diesen Tabletten: Während 5mg DOM (**8**) bereits sehr ausgeprägte psychedelische Wirkungen erzeugen können, enthielten diese Tabletten anfänglich 20mg, später dann immer noch 10mg [8]. Diese sehr hohe Dosis war begleitet von der für die damaligen LSD-Konsumenten ungewohnt langandauernden Phase des Wirkeintritts. Während LSD bereits nach 10–20 Minuten erste Wirkungen entfaltet und nach 30 Minuten ein tiefer und überwältigender Rausch vorhanden ist, so dauert es bei DOM (**8**) gute 30 Minuten bis zu den ersten Anzeichen, und erst nach bis zu 2h ist die volle Wirkung da. Durch das von LSD gewohnte Entfaltungsmuster mussten sich nach einer halben Stunde viele gedacht haben, dass die Tabletten zu schwach seien, und dosierten deshalb nach. Einige dieser Überdosierungen endeten mit einer sehr langanhaltenden Wirkung (2–3 Tage) im Desaster.

Die Gruppe von *Snyder* untersuchte Ende der 1960er Jahre im klinischen Rahmen die Wirkungen von DOM (**8**) [47, 48].

Da die 3C-Derivate allesamt ein Chiralitätszentrum aufweisen stellte sich bald einmal die Frage nach der enantioselektiven Wirkung (siehe auch Kapitel 8.5.14). Sowohl in Tierversuchen [49] und in Rezeptorstudien [50], als auch im Menschen [8] konnte mit diversen 4-substituierten 2,5-Dimethoxyamphetaminen eindeutig gezeigt werden, dass primär das (-)-*R*-Enantiomer für die psychedelische Wirkung verantwortlich ist. Im Menschen konnte dies für DOM (**8**), DOB (**2**) und DOI (**43**) bestätigt werden [8]. Dem (+)-*S*-Enantiomer wurden die stimulierenden Effekte des Racemats zugewiesen.

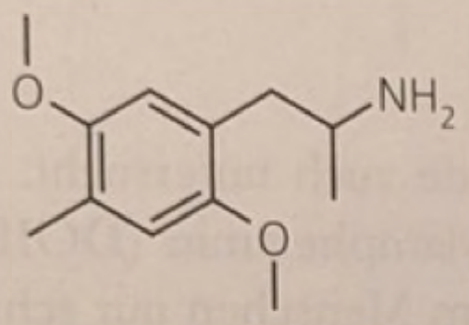
Die Forschungen und Erkenntnisse zu DOM (**8**) führten schließlich zu einer Vielzahl 4-substituierter 2,5-Dimethoxyamphetamine und -phenethylamine. Als Randnotiz sei bemerkt, dass genau jenes Substitutionsmuster, eine 2,4,5-Trisubstitution, die aktivsten Substanzen hervorbringt; es ist wohl eher ein Zufall, dass dieses Trisubstitutionsmuster auch chemisch am einfachsten zugänglich ist.

Wie bei den 2C-Derivaten (die aus den 3C- resp. Amphetaminderivaten abgeleitet worden sind, Kapitel 8.5.3) steht auch hier eine homologe Reihe zum Vergleich zur Verfügung (lineares Homologisieren der 4-Alkylgruppe).

Die nächsthöheren Homologa sind DOET (**14**) und DOPR (**15**) [8, 51]. Man kann im Vergleich zu DOM (**8**) eine Zunahme der Potenz im Menschen beobachten, und auch die Wirkzeit ist erhalten oder nimmt im Falle von DOPR (**15**) zu. Bei den 4-alkylierten

2,5-Dimethoxyphenthylaminen (2C-R-Derivate, Kapitel 8.5.3) fiel auf, dass Personen teils sehr verschieden auf dieselbe Dosis reagieren. Dies zeigt sich auch bei DOET (**14**). Möglicherweise ist die genetische Variation (im Speziellen diejenigen der Enzyme MAO und CYP2D6, siehe 8.5.17, Metabolismus der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine) im Wirkstoffmetabolismus entscheidend und es erfolgt deshalb eine derart ausgeprägte interindividuelle Variation der Dosierung resp. Wirkung.

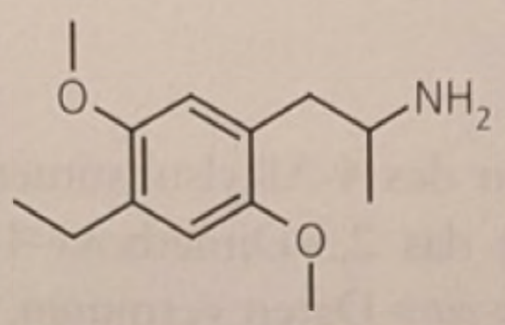
DOPR (**15**) zeigt teils schon hypnagogische Eigenschaften, und das nächsthöhere Homologon DOBU (**71**) [51] scheint erst Stunden nach Einnahme eine sehr langanhaltende Wirkung nahezu nur stimulativer Natur zu entfalten [8].



8; DOM

3-10mg
14-20h

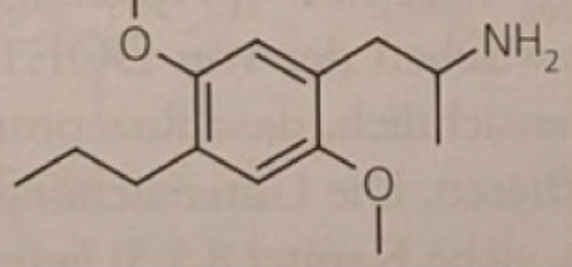
Energetisierend
Imagery
Visuals



14; DOET

2-6mg
14-20h

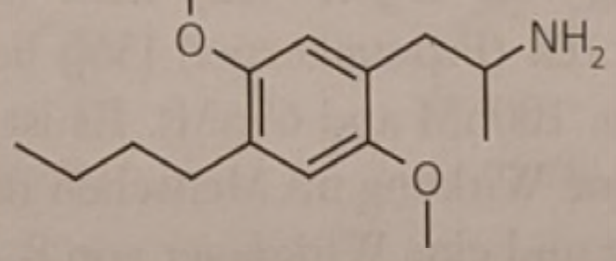
Stimulierend
Teils Imagery
Weniger Visuals
Body load



15; DOPR

2.5-5mg
20-30h

Hypnagogie
Manchmal Visuals



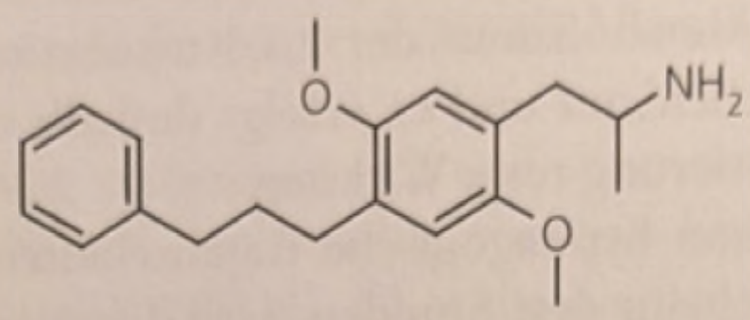
71; DOBU

Dosis unsicher
Dauer sehr lange

Hauptsächlich stimulierend

Noch höher 4-alkylierte 2,5-Dimethoxyamphetamine wurden zumindest auf ihre Affinitäten zu 5-HT_2-Rezeptoren geprüft (siehe Tabelle 2). Es zeigte sich, dass nicht nur kleine, lipophile Substituenten (Me, Br, CF_3 etc.) in der 4-Position zu hoher Affinität führen. Ebenfalls eine hohe Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor konnte durch das Einführen größerer, lipophilerer 4-Substituenten in 2,5-Dimethoxyamphetaminen erzielt werden (z. B. 4-Hexyl, 4-Octyl, 4-Benzyl, [36] siehe Tabelle 2). Dabei zeichnete sich ab, dass einige der lipophileren Verbindungen (z. B. **72**; 1-[2,5-Dimethoxy-4-(3-phenylpropyl)phenyl]-2-aminopropan; DOPP) als Antagonisten oder zumindest als partielle Agonisten fungieren könnten. Später wurde die funktionelle Aktivität näher untersucht [10]. Es zeigte sich, dass bei der Anwesenheit eines großen 4-Substituenten diese Substanzen typischerweise *antagonistisch* wirken. Interessanterweise wurde auch festgestellt, dass die 2,5-DiMeO-Substitution für eine hohe Affinität am Rezeptor nicht essenziell ist. Allerdings bleibt bisher die 2,5-DiMeO-Substitution ein

Erfordernis für *agonistische* Aktivität. Diese Befunde deuten darauf hin, dass multiple, vom Arylsubstituenten abhängige Bindungsarten am Rezeptor vorhanden sind [52].



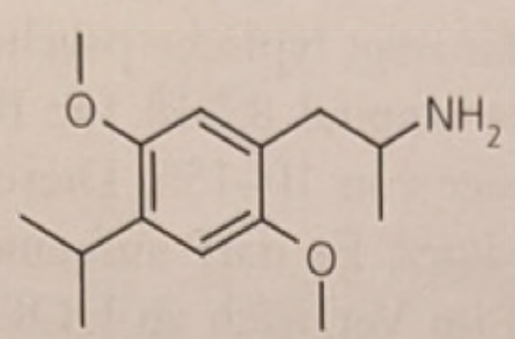
72

DOPP

Das Verzweigen des 4-Alkylsubstituenten wurde auch untersucht. Das einfachste verzweigte Derivat ist das 2,5-Dimethoxy-4-isopropylamphetamin (DOIP; **13**) [24, 51]. Zunächst lassen die *In-vitro*-Daten vermuten, dass es im Menschen nur schwach aktiv ist, denn *Aldous* et al. fanden heraus, dass der 4-Substituent essenziell ist für hohe Aktivität im Kaninchen-Hyperthermiemodell (das Erhöhen der Temperatur im Kaninchen korrelierte mit der Potenz im Menschen) [24]. Während die Aktivität bei den 4-Ethyl- sowie 4-Propylderivaten DOET (**14**) und DOPR (**15**) hoch blieb, sank sie im Falle der verzweigten 4-Isopropylgruppe stark. Im Standardwerk *PiHKAL* erwähnt *Shulgin* zudem, dass weder bei 4mg noch 10mg DOIP (**13**) irgendwelche Wirkungen festgestellt wurden, und dass ihm berichtet wurde, erst im Bereich von 20–30mg seien deutliche Veränderungen des mentalen Zustandes verspürt worden [8].

Die Affinität von DOIP (**13**) zum 5-HT_{2A}-Rezeptor ([^{3}H]Ketanserin vorbeladene r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [36]) liegt zwischen der von DOET (**14**) und DOPR (**15**) (K_i=76nM *vs.* 100nM and 69nM). Es ist offensichtlich, dass Rezeptoraffinitäten alleine nicht die endogene Wirkung im Menschen reflektieren. Die Untersuchungen mit 2C-IP (**12**, aktiv bei 8–25mg und eine Wirkdauer von 8–12h, siehe Kapitel 8.5.3) lieferten überraschende Ergebnisse, denn aus Analogieprinzipien würde man, ausgehend von DOIP (**13**), für 2C-IP (**12**) die aktive Dosis im Bereich weit über 100mg erwarten (siehe dazu Kapitel 8.5.15). Umgekehrt würde man, wenn 2C-IP (**12**) bei 8–25mg aktiv ist, für DOIP (**13**) die aktive Dosis 5–10-mal tiefer erwarten (vielleicht 2–6mg, siehe auch Tabelle 13 im Kapitel 8.5.15) Die ersten Ergebnisse aus der Reevaluation der Dosis von DOIP (**13**) im Menschen zeigen, dass für empfindliche Personen die Schwellendosis bei etwa 3mg liegt; die Wirkung wurde als nicht psychedelisch, sondern mild stimulierend und stimmungsaufhellend beschrieben. Die lange Wirkdauer und damit verbunden auch Schlaflosigkeit bei derselben Person waren Anlass, eine 5mg-Dosis nicht zu überschreiten. Zwei andere Personen konnten bei 5mg sowie 10mg keinerlei Wirkungen wahrnehmen. Vermutlich wirkt sich auch hier die persönliche Suszeptibilität aus, und so könnten wie bei anderen 4-alkylierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen durch verschieden ausgeprägten Metabolismus (genetischer Polymorphismus) starke inter-personelle Unterschiede zum Vorschein kommen. Bei der Evaluation von 2C-IP (**12**) und DOIP (**13**) handelte es sich um dieselbe Gruppe von Personen. Es scheint zum aktuellen Zeitpunkt nicht klar, weshalb sich das Paar 2C-IP (**12**) und DOIP (**13**) nicht wie die anderen 2C/3C-Paare verhält. Möglicherweise stellt die 4-*i*Pr-Gruppe im Zusammenspiel mit den Effekten einer α-Methylgruppe ein Grenz- und/oder Spezialfall bei der Interaktion mit den involvierten Enzymen (Metabolismus) und Rezeptoren dar. Das Abklären der funktionellen Selektivität und intrinsischen Aktivität dieser Moleküle könnte vielleicht Ansätze zur Erklä-

rung dieses Ausnahmefalls liefern. Der Spezialfall, dass ein 2C-Derivat gleich potent oder potenter als sein 3C-Gegenstück ist, erinnert an die Serie der 2C-G- und GANESHA-Derivate (siehe Tabelle 1 im Kapitel 9.1). Es ist denkbar, dass mit der etwas sperrigen iPr-Gruppe hier ähnliche Phänomene zum Tragen kommen wie bei den in der 3,4-Position sterisch anspruchsvollen substituierten GANESHA-Substanzen.

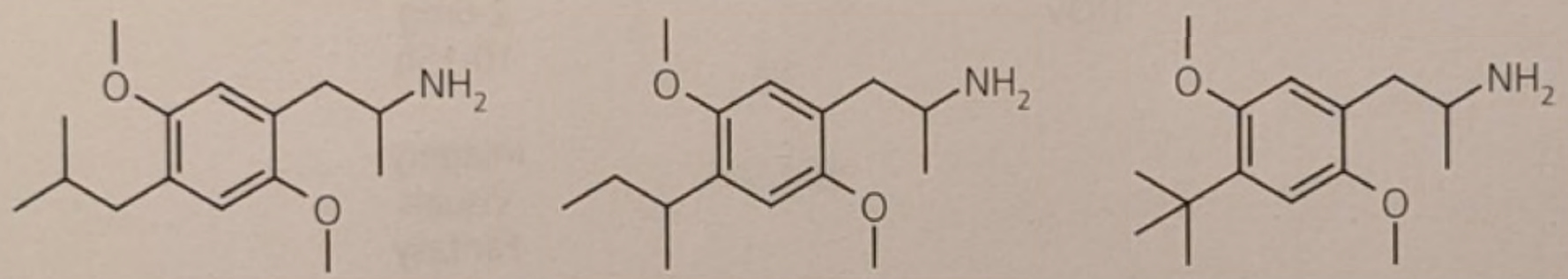


13

DOIP

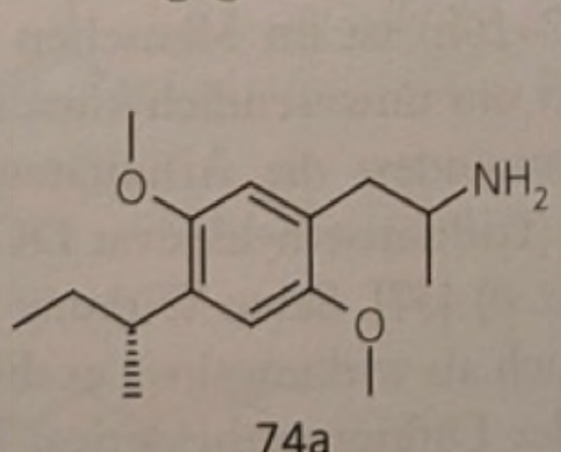
Aus einem *n*-Butylrest lassen sich drei verzweigte Alkylreste bilden, und so wurden die drei Substanzen DOIB (**73**), DOSB (**74**) und DOTB (**75**) untersucht [8, 51, 53].

DOIB (**73**) erwies sich im Menschen als etwas potenter als DOSB (**74**); dies reflektiert die Resultate aus den Drug-Discrimination-Studien: DOIB (**73**) zeigte rund $^1/_3$, und DOSB (**74**) nur $^1/_{12}$ der Potenz von DOM (**8**) in LSD-trainierten Ratten [53].



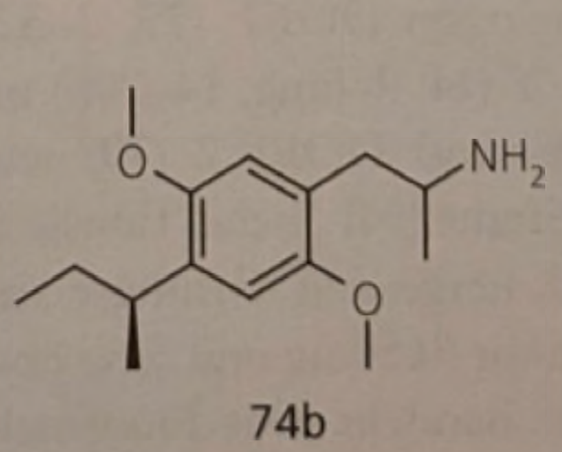
73; DOIB	**74**; DOSB	**75**; DOTB
10-15mg	25-30mg	>25mg

Vom DOSB (**74**) existieren theoretisch vier Stereoisomere. *Oberlender* et al. untersuchten den Effekt der Chiralität des s-Butylsubstituenten in DOSB (**74**), wobei das zweite Stereozentrum in **74** jeweils racemisch blieb [51]. Die beiden Epimerenpaare **74a** und **74b** zeigten essenziell dieselbe Affinität zu 5-$HT_{2A/C}$-Bindungsstellen und vermochten in LSD-trainierten Ratten vergleichbar zu substituieren (DOM (**8**) zeigte ein ED_{50} = 0.61nM). Demnach weist die Bindungsregion für den 4-Substituenten im Rezeptor kein hoch asymmetrisches Umfeld gegenüber dem Ligand auf [51].



74a

K_i 5-HT_{2A} = 7.84nM
ED_{50} = 3.08mM/kg

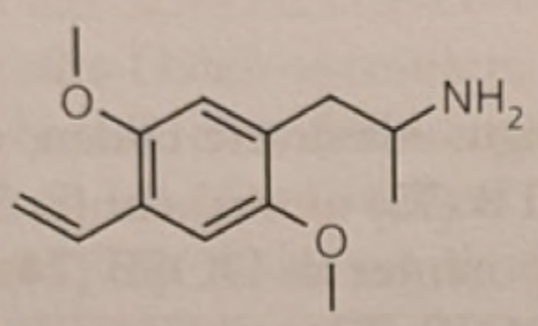


74b

K_i 5-HT_{2A} = 7.87nM
ED_{50} = 4.76mM/kg

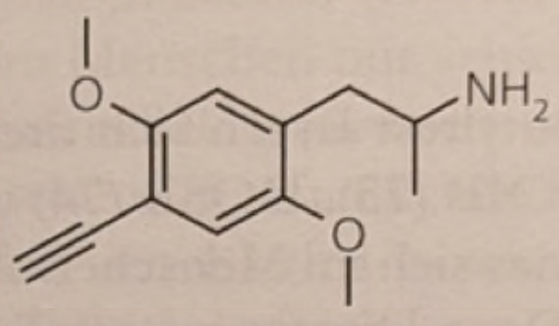
Bis anhin existiert ein 2,5-Dimethoxyamphetamin mit einer 4-Alkenylgruppe: Das einfachste Derivat ist das dem 2C-V (**28**) analoge DOV (**76**), es wurde in einer analogen Synthese erfolgreich hergestellt (siehe Abb. 7, C) [37]. Bis anhin ist es eine pharmakologisch völlig unerforschte Substanz.

Als Alkinderivat existiert das DOYN (**33**) als einziger Vertreter. Die Synthese [37] erfolgte in Analogie zu Ref. [41]. Es zeigt typische psychedelische Wirkungen begleitet von *Fantasy*, *Imagery* und *Visuals* (siehe Kapitel 8.5.18 für Begriffserklärung) im Bereich von 2–6mg gepaart von einer Wirkdauer von 10–15h. Diese Wirkdauer ist – im Vergleich zu den 4-alkylierten Analoga – eher kurz. Es darf auf einen etwas rascheren Metabolismus (im Bereich der Dreifachbindung) im Vergleich zu DOET (**14**) spekuliert werden. Das als biphasisch beschriebene Wirkprofil deutet auf aktive Metaboliten hin.



76

DOV



33; DOYN

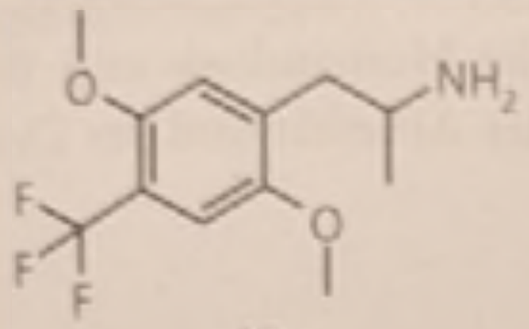
2-6mg
10-15h

Imagery
Visuals
Fantasy

Es existieren ein paar wenige 4-fluoralkylierte 2,5-Dimethoxyamphetamine. Das DOTFM (**42**) trägt eine 4-Trifluormethylgruppe; es zählt zu den potentesten agonistischen Liganden für die 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren des einfachen Phenethylamintyps [13] (siehe Tabelle 2). In LSD-trainierten Ratten vermochte es vergleichbar zu DOI (**43**) zu substituieren [13].

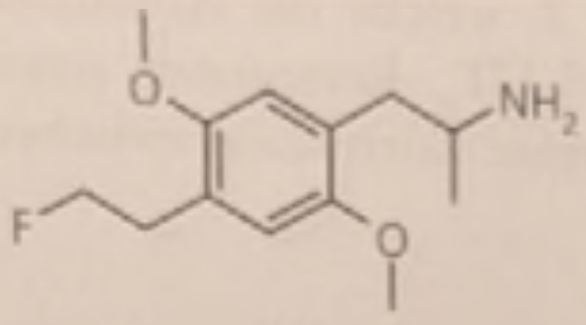
Im Menschen schließlich erwies sich DOTFM (**42**) ebenfalls als sehr potent; Erste Anzeichen einer psychoaktiven Wirkung zeigten sich bereits bei 0.3mg [42]. Vereinzelte Hinweise existieren, dass die Effekte (bis 1mg) nicht besonders psychedelisch und erleuchtend sind, vielmehr scheinen sie stimulierend und energetisierend zu sein.

Das Fluoranalogon DOEF (**77**, 2–3.5mg, 12–16h) ist im Menschen rund doppelt so potent wie DOET (**14**, 2–6mg, 14–20h) und wirkt nur unwesentlich kürzer [8]. Von DOEF (**77**), DOPF (**78**) und DOPF-2 (**79**) wurden zumindest die Affinitäten zu den 5-HT_2-Rezeptoren bestimmt [54] (siehe Tabelle 2). Das Trifluoroethylderivat DOTFE (**51**) wurde von *Trachsel* et al. hergestellt (Synthese siehe Abb. 8) [37]. Seine Wirkung im Menschen ist bis anhin unbekannt (0.56mg und 3mg erwiesen sich als wirkungslos); es dürfte sich um eine potente Substanz handeln. Das Fluormethyl- oder Difluormethylderivat **80** und **81** wären weitere mögliche 5-HT_2-Liganden.



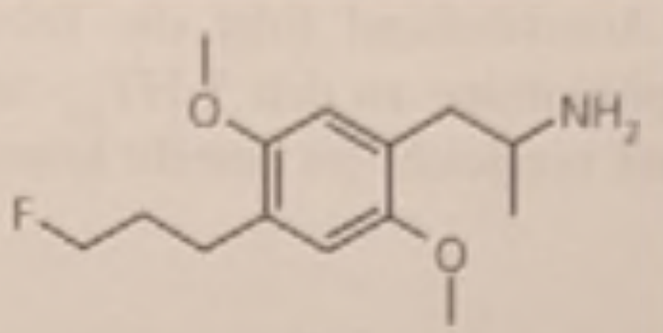
42

DOTFM



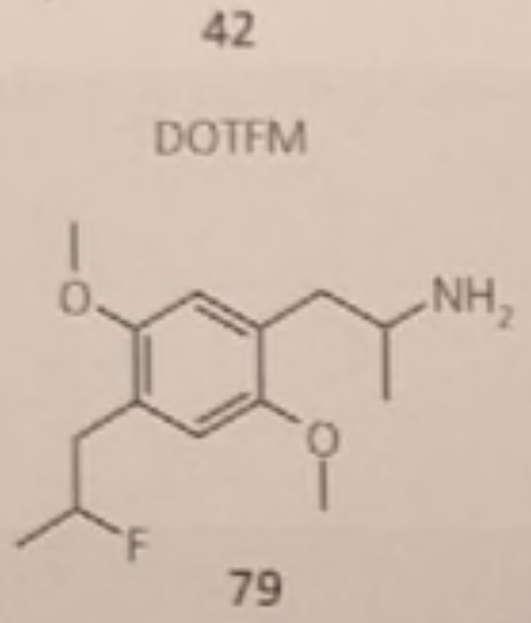
77

DOEF



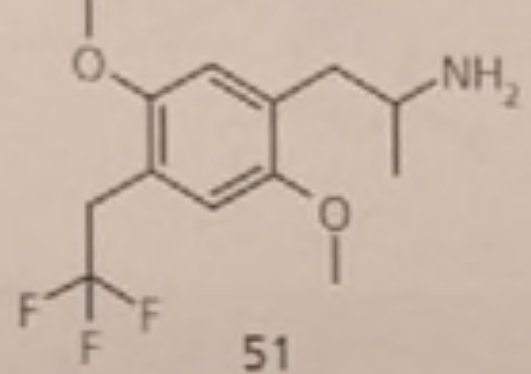
78

DOPF



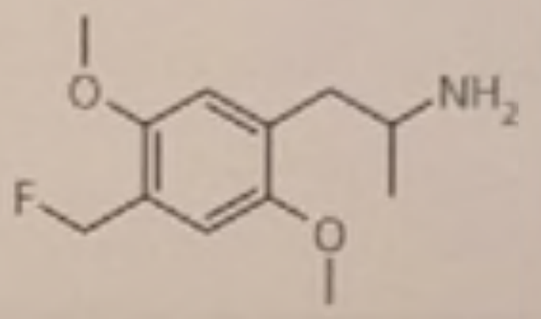
79

DOPF-2



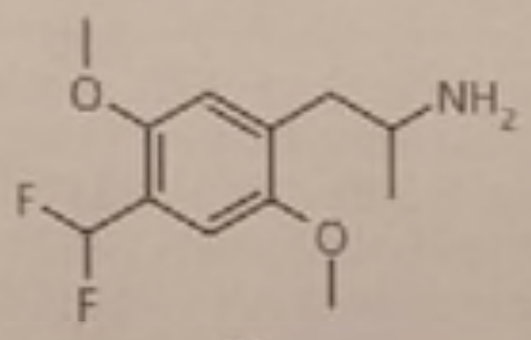
51

DOTFE



80

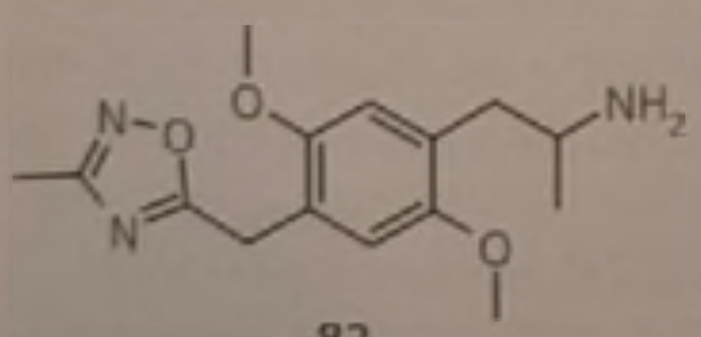
DOFM



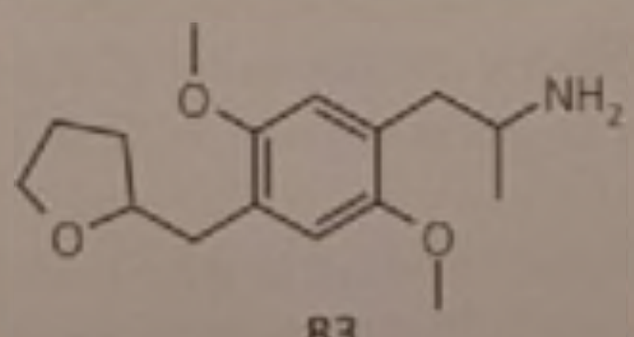
81

DODFM

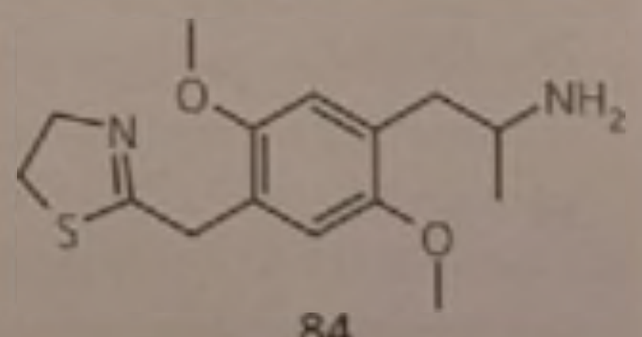
Da die 5-HT_2-Rezeptoren nebst vielen zuvor besprochenen Funktionen auch für die Regulierung des intraokularen Drucks (engl. *intraocular pressure*, IOP) mitverantwortlich gemacht werden, sind vor kürzerem diverse Versuche gestartet worden, 5-HT_2-Liganden zu finden, um effektiv Grünen Star bekämpfen zu können. Dabei bedienten sich die Forscher des Konzepts, bereits bekannten 5-HT_2-Liganden des Phenethylamintyps eine ausreichende Hydrophilie zuzuweisen, so dass die Verbindungen dadurch nicht mehr ZNS-gängig sind resp. die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr überwinden können (z.B. [55-59]). Beispielsweise wurden die Substanzen **82-87** und weitere zur Senkung des IOP patentiert [59].



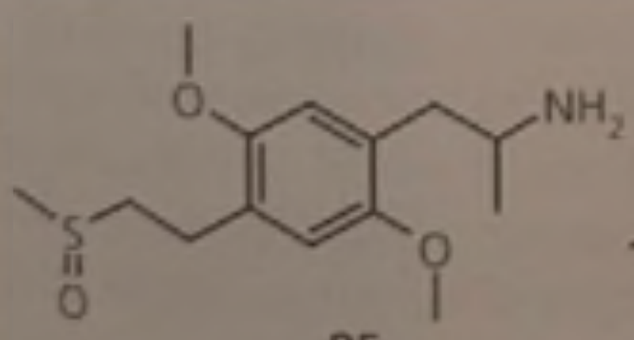
82



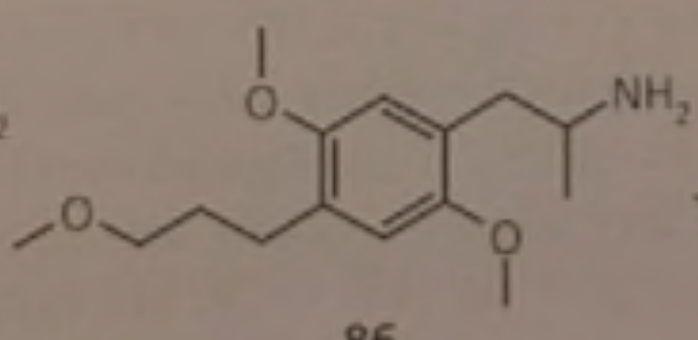
83



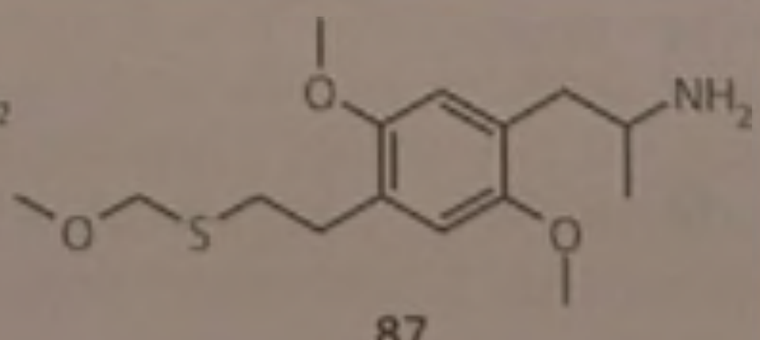
84



85



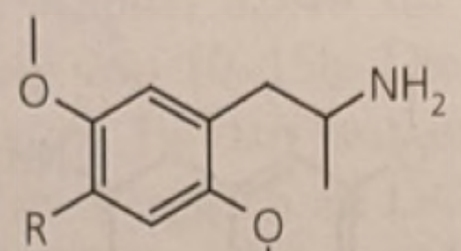
86



87

Anschließend folgt die Tabelle 2, welche die Affinitäten der 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, sowie die Humandosis und Wirkdauer vergleicht (es besteht keine direkte Korrelation zwischen der Affinität und der Dosis).

Tabelle 2. Übersicht der 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine (DOR-Derivate). Affinitäten (K_i) in nM.



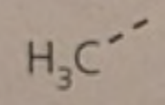
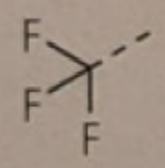
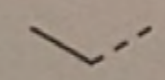
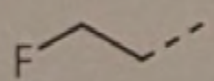
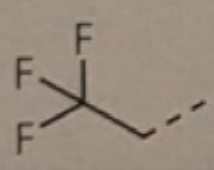
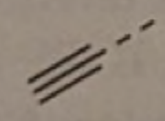
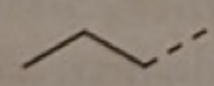
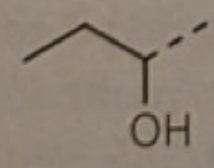
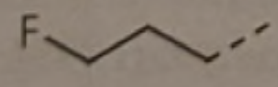
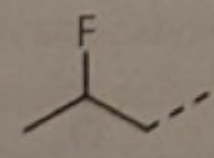
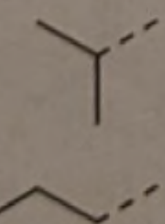
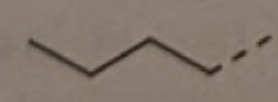
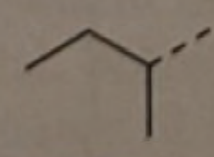
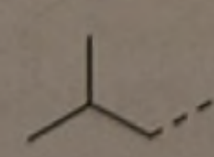
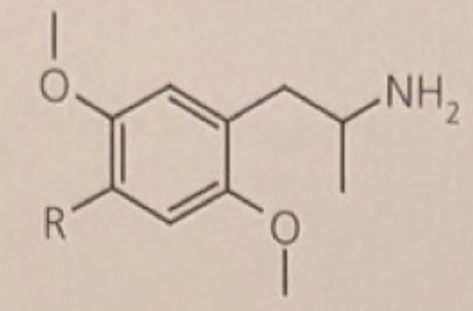
Nr.	Name	R	h5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)[a]	h5-HT_{2C} K_i [^{125}I]DOI (nM)[b]	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)[c]	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)[d]	Humandosis	Dauer
8	DOM		18.6[h]		100	193	3–10mg	14–20h
42	DOTFM		2.2[e]	3.8[f]	33[i]		0.3–1mg	?[j]
14	DOET				100	101	2–6mg	14–20h
77	DOEF		8.1[g]				2–3.5mg	12–16h
51	DOTFE						>3mg	
33	DOYN						2–6mg	10–15h
15	DOPR		0.9	1.1	69	14	2.5–5mg	20–30h
88							>0.1mg	
78	DOPF		9[g]					
79	DOPF-2		30[g]					
13	DOIP				76		≥3mg	?[j]
71	DOBU				58	26	unklar	sehr lange
74	DOSB		7.8[h]				25–30mg	sehr lange
73	DOIB						10–15mg	?[j]

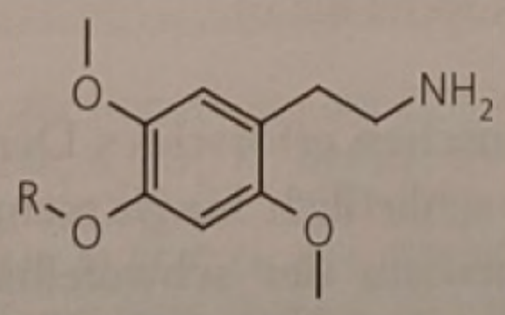
Tabelle 2 (Fortsetzung)



Nr.	Name	R	h5-HT$_{2A}$ K_i [^{125}I]DOI (nM)[a]	h5-HT$_{2C}$ K_i [^{125}I]DOI (nM)[b]	h5-HT$_{2A}$ K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)[c]	r5-HT$_{2C}$ K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)[d]	Humandosis	Dauer
75	DOTB		3.7	2.2	19		>25mg	
89	DOAM	Pentyl			7			
90	DOHX	Hexyl	0.1	0.7	2.5			
91	DOOC	Octyl			3.0			
92	DOBN	Benzyl	0.4	1.0	7			
72	DOPP	3-(Ph)Pr			10			

a) [^{125}I]DOI markierte h5-HT$_{2A}$-Rezeptoren [60]. b) [^{125}I]DOI markierte h5-HT$_{2C}$-Rezeptoren [60]. c) [^{3}H]Ketanserin markierte r5-HT$_{2A}$-Rezeptoren (Frontalkortex) [2, 36]. d) [^{3}H]Mesulergin markierte r5-HT$_{2C}$-Rezeptoren (Frontalkortex) [2]. e) [^{3}H]DOB markierte r5-HT$_{2A}$-Rezeptoren [6]. f) [^{125}I]DOI markierte r5-HT$_{2C}$-Rezeptoren [6]. g) [^{125}I]DOI markierte r5-HT$_{2A}$-Rezeptoren (Frontalkortex) [54]. h) [^{125}I]-*R*-DOI markierte r5-HT$_{2A/C}$-Rezeptoren (Frontalkortex) [51]. i) [^{3}H]Ketanserin markierte gemischte r5-HT$_{2A/C}$-Rezeptoren (Frontalkortex) [13]. j) nicht, oder ungenügend erforscht.

8.5.5. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-O-Derivate)



Die Namensgebung der 2C-O-Derivate (siehe Tabelle 3) erfolgt in direkter Analogie zu den 2C-T-Verbindungen (Kapitel 8.5.7), wo sie sich in Abhängigkeit der Planung der Synthese der Endverbindungen fortsetzte. Die 2C-O-Derivate tragen allesamt einen 4-Alkyloxyrest.

Wird ausgehend von 2C-D (**7**) ein *O*-Atom in die 4-Position eingeführt, so erhält man das 2C-O (auch 2,4,5-TMPEA; **62**). Es ist zugleich das 2C-Derivat des relativ potenten TMA-2 (**66**, siehe Kapitel 8.5.6). Es erstaunt, dass 2C-O (**62**) sich im Menschen bei Dosierungen von bis zu 300mg als inaktiv erwies (Abb. 10) [8, 61]. Es stellt sich die Frage, ob es ein gutes Substrat von Aminoxidasen oder anderer Enzyme (Cytochrome) ist. Im Jahre 1965 bestimmten *Clark* et al. die Deaminierungsrate von 2C-O (**62**) durch lösliche Aminoxidase von Kaninchenleber, worin es sich mäßig abbauen ließ (siehe Tabelle 1 im Kapitel 8.6) [62]. Interessanterweise vermochte 2C-O (**62**) bei vorgängiger Verabreichung die normale

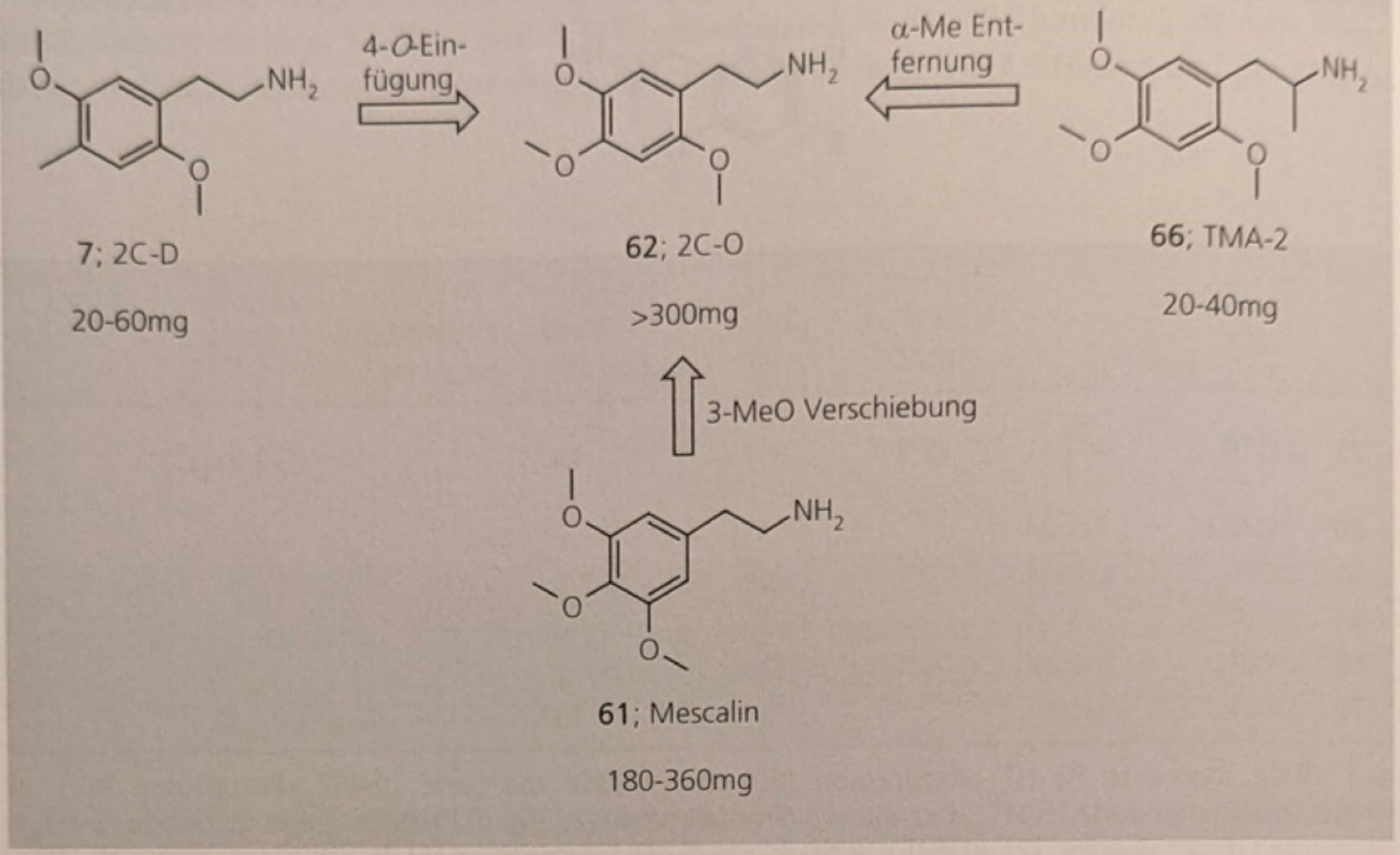


Abb. 10. 2C-O (**62**) ist im Gegensatz zu den verwandten Substanzen 2C-D (**7**), TMA-2 (**66**) und Mescalin (**61**) im Menschen völlig wirkungslos – zumindest bis zur geprüften Dosierung von 300mg.

Dosis von Mescalin (**61**) zu senken, wie *Dittrich* in einem Selbstexperiment publizierte [61]. Die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren von 2,5-Dimethoxysubstanzen mit einem 4-Alkyloxysubstituenten scheinen – durch die tiefere Lipophilie – eher tief zu sein, was zumindest teilweise die Wirklosigkeit erklären könnte (vergleiche die Affinitäten von TMA-2 (**66**) MEM (**69**) mit DOI (**43**) im Kapitel 8.5.6).

Ein weiteres, bis anhin im Menschen erforschtes Derivat ist 2C-O-4 (**93**) [8]. Es zeigte bis zu 60mg keine Wirkungen, was schließlich *Shulgin* nicht motivierte, weitere Verbindungen dieses Typs zu untersuchen. Innerhalb der schwefelhaltigen 2C-T-Verbindungen erhält man mit einem 4-Isopropylthiorest eine der potentesten Substanzen (2C-T-4; **94**, Kapitel 8.5.7). Aus Analogieüberlegungen nahm er an, dass die anderen 4-Alkylreste bei den 2C-O-Derivaten zu eher noch weniger potenten Substanzen führen, weshalb er von einer weiteren Untersuchung absah.

Trachsel et al. stellten sich die Frage, wie fluorierte Alkyloxy- sowie Alkenyloxysubstituenten Einfluss auf die pharmakologischen Eigenschaften nehmen können und so wurden sechs weitere 2C-O-Derivate hergestellt (**95-100**; siehe Tabelle 3. Synthese siehe Abb. 11) [37]. In einem Versuch mit 2C-O-22 (**100**) wurden 42+15mg p.o. als Schwellendosis bezeichnet.

Wie würde sich wohl ein Fluor-, Difluor- oder gar Trifluormethoxysubstituent in der 4-Position auswirken? Durch zunehmenden Fluorierungsgrad ließe sich die Lipophilie steigern, und die metabolische Stabilität des 4-Substituenten würde sich deutlich ändern.

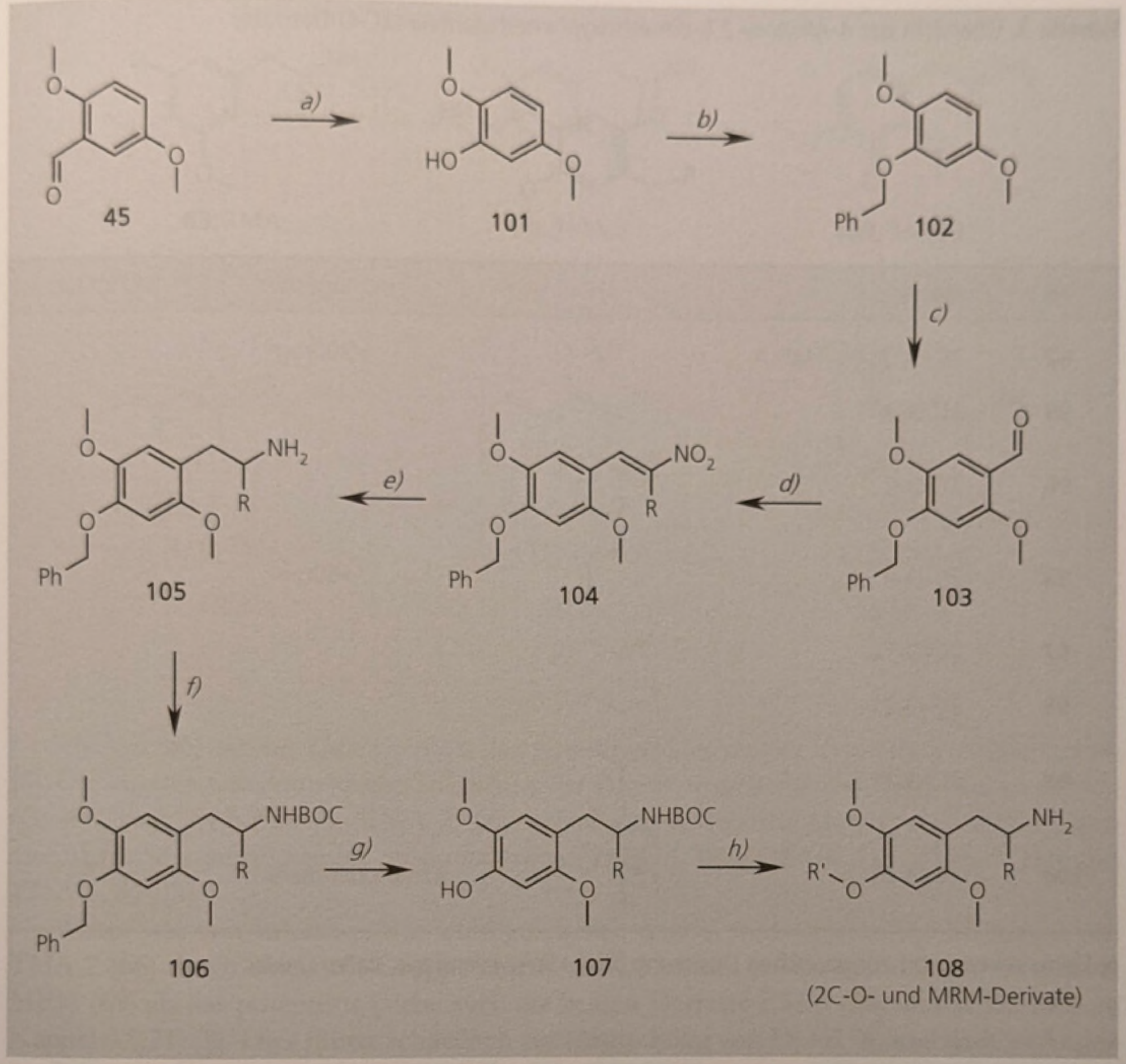
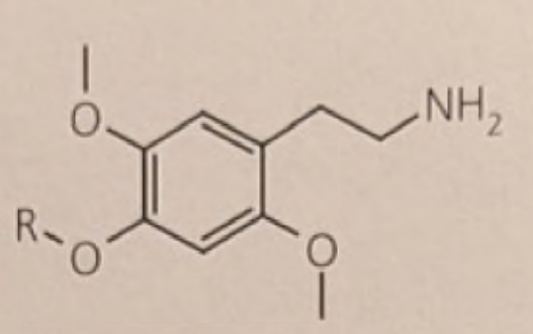
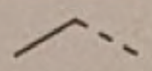
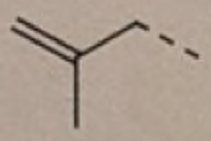
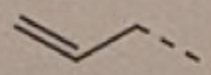
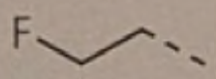
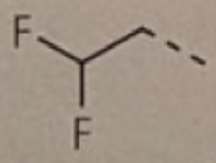
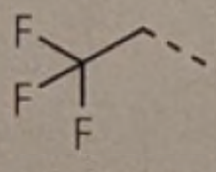


Abb. 11. Parallelchemischer Approach zur Herstellung der 2C-O- und MRM-Derivate. a) MCPBA, DCM, danach NaOH, MeOH, H_2O; 91%. b) BnBr, K_2CO_3, KI, DMSO, 85°C; 98%. c) Dichlormethyl-methylether, $TiCl_4$, DCM; 91%. d) RCH_2NO_2, $BuNH_2$, AcOH, mol. Sieb, 90°C; 94% (R=H) and 87% (R=Me). e) Alan, THF, 0°C; 81% (R=H) und 83% (R=Me). f) BOC_2O, NEt_3, DCM; 96% (R=H) und 98% (R=Me). g) H_2 (Ballon), Pd-C 10%, EtOH; 98% (R=H) und 98% (R=Me). h) i. R'X oder R'OTf, K_2CO_3, Aceton + 3.5% Wasser, 70°C, ii. HCl-Dioxan; 31-86%. **108** entspricht **95-100** für 2C-O-Derivate (Tabelle 3) und **115-120** für MRM-Derivate (Tabelle 4).

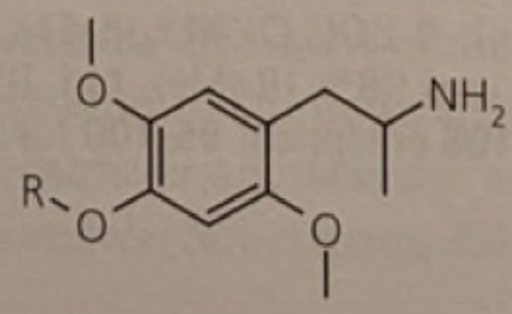
Tabelle 3. Übersicht der 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-O-Derivate).



Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
62	2C-O; 2,4,5-TMPEA	H_3C-	>300mg[a)]	
95	2C-O-2			
96	2C-O-3			
93	2C-O-4		>60mg[a)]	
97	2C-O-16			
98	2C-O-21			
99	2C-O-21.5			
100	2C-O-22		57mg oder mehr	?[b)]

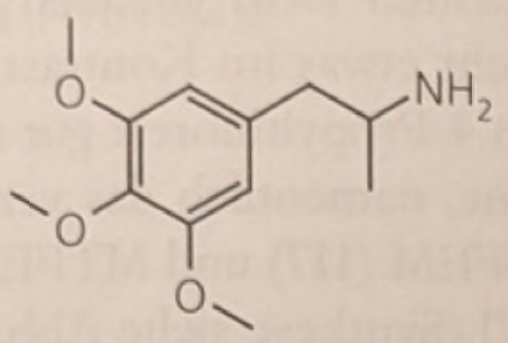
a) keine Wirkung bis zur geprüften Dosierung [8]. b) Schwellendosis, daher unklar.

8.5.6. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyamphetamine (MRM-Derivate)



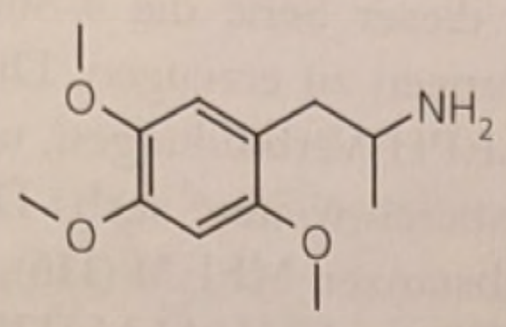
Die Namensgebung für diese Substanzklasse erfolgt durch Benennen der drei Substituenten in den 2-, 4- und 5-Positionen: So erhält man hier die MRM-Derivate, da die beiden Substituenten in 2,5-Position jeweils MeO-Gruppen sind, und M für MeO steht. Der Platzhalter R wird gebildet aus der jeweiligen Abkürzung des 4-Alkylrests am 4-O (hier E für Ethyl, P für Propyl, IP für Isopropyl etc.).

Das einfachste Derivat ist TMA-2 (**66**), das eigentlich nach der zuvor beschriebenen Nomenklatur MMM heißen müsste; es ist jedoch ein Spezialfall und nur der Name TMA-2 ist gebräuchlich. Insgesamt gibt es sechs Trimethoxyamphetamine:



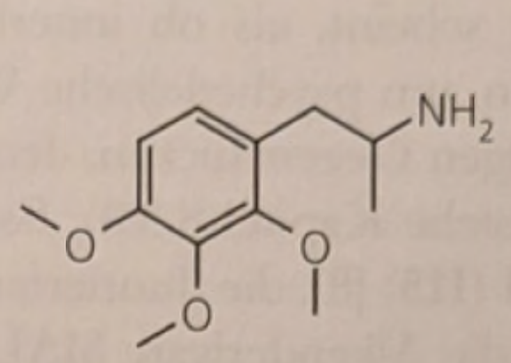
63; TMA

100-250mg
6-8h



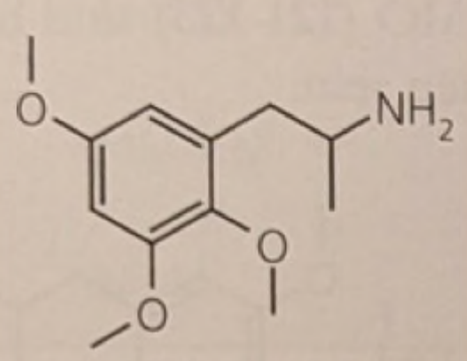
66; TMA-2

20-40mg
8-12h



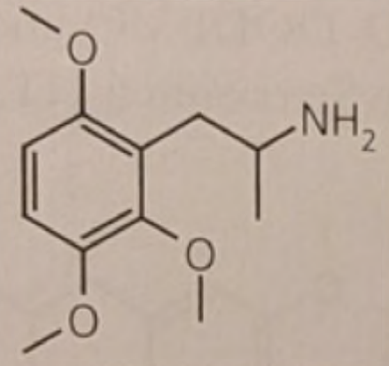
109; TMA-3

>100mg



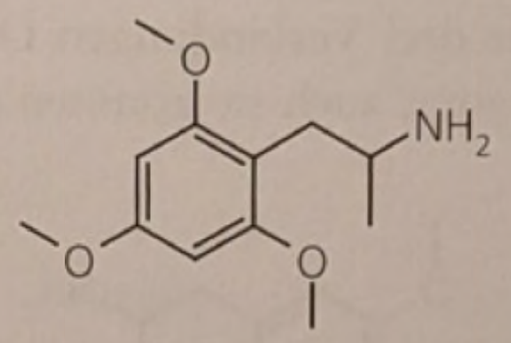
110; TMA-4

>80mg



111; TMA-5

>30mg



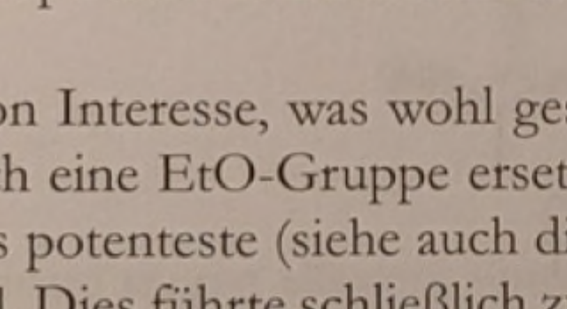
112; TMA-6

25-50mg
12-16h

TMA-2 (**66**) gilt im Menschen als das potenteste Derivat der Trimethoxyamphetamine [8]. Die unerwartete dramatische Steigerung der Potenz ausgehend vom 3,4,5-Muster (TMA, **63**) hin zum 2,4,5-Muster (TMA-2, **66**) veranlasste schließlich *Shulgin*, auch die übrigen vier Trimethoxyamphetamine zu untersuchen (TMA-3, **109**; TMA-4, **110**; TMA-5, **111**; und TMA-6, **67**) [8].

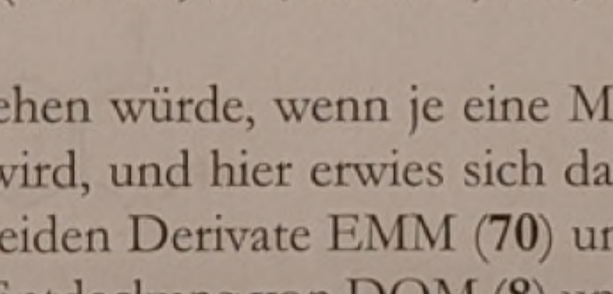
Weiter war von Interesse, was wohl geschehen würde, wenn je eine MeO-Gruppe von TMA-2 (**66**) durch eine EtO-Gruppe ersetzt wird, und hier erwies sich das 4-EtO-Derivat MEM (**69**) als das potenteste (siehe auch die beiden Derivate EMM (**70**) und MME (**68**) im Kapitel 8.5.21) [8]. Dies führte schließlich zur Entdeckung von DOM (**8**) und dem wichtigen 2,4,5-Substitutionsmuster (siehe Kapitel 8.5.4, Abb. 9).

MEM (**69**) zeigte eine dem TMA-2 (**66**) vergleichbare Dosis im Menschen und etwas längere Wirkzeit. An [^{125}I]DOI-markierten geklonten h5-HT$_{2A}$- und h5-HT$_{2C}$-Rezeptoren erwiesen sich TMA-2 (**66**; K_i= 58nM und 88nM) und MEM (**69**; K_i= 73nM und 124nM; Tabelle 10) als deutlich weniger affin als DOI (**43**; K_i= 0.7nM und 2.4nM) [60], was zumindest teilweise die im Vergleich zu DOI (**43**, 1–3mg) deutlich tiefere Potenz im Menschen zu erklären vermag.



69; MEM

20-50mg
10-14h



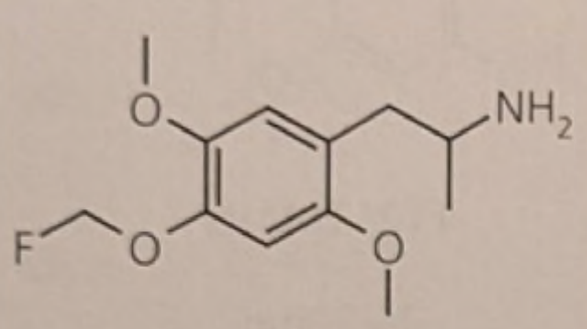
112; MPM

>30mg

Das weitere Homologisieren zu MPM (**112**), MBM (**113**) und MAM (**114**) führt im Menschen vermutlich zu einer Wirkungsabschwächung [8] (siehe Tabelle 4).

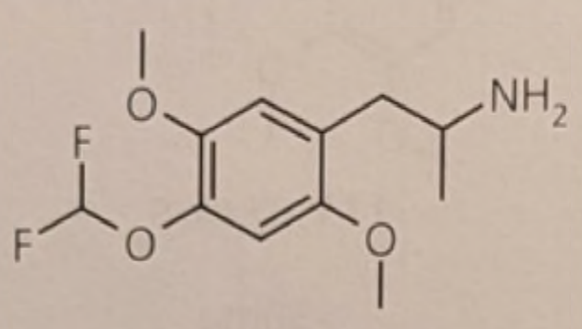
Es scheint, als ob innerhalb dieser Serie die 4-Substituenten klein gehalten werden müssen, um psychedelische Wirkungen zu erzeugen. Dies steht etwas im Kontrast zu den *S*-haltigen Gegenstücken, den ALEPH-Verbindungen, wo ein 4-Propylthiorest gut toleriert wird (siehe Kapitel 8.5.8). Es existieren weitere sechs Derivate, namentlich das verzweigte MIPM (**115**) [8], die fluorierten Substanzen MFEM (**116**), MDFEM (**117**) und MTFEM (**118**) sowie die Alkenderivate MALM (**119**) und MMALM (**120**) [37] (Synthese siehe Abb. 11). In einem Einzelexperiment erwies sich MTFEM (**118**) bei 2·5mg während 12h als stimulierend und die volle Wirkung konnte bei dieser Dosierung noch nicht definiert werden.

Die drei Verbindungen DOFMO, DODFMO und DOTFMO (**121**-**123**) sind bis anhin unbekannt; auch sie könnten potente Serotonin 5-HT_2-Agonisten sein.



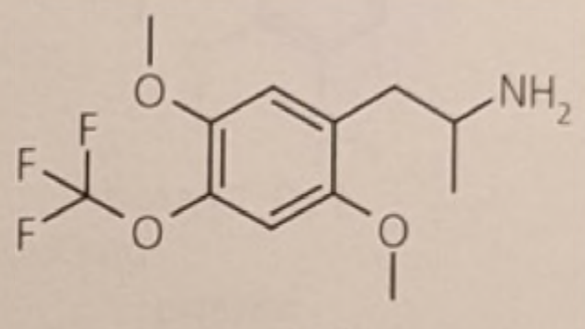
121

DOFMO



122

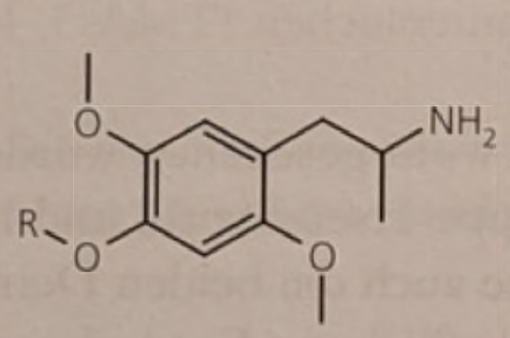
DODFMO



123

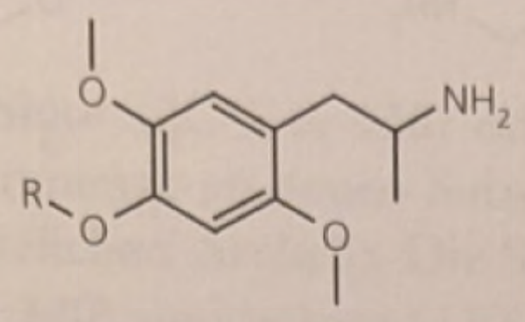
DOTFMO

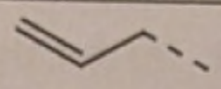
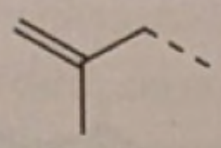
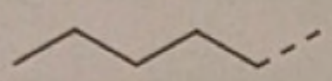
Tabelle 4. Übersicht der 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyamphetamine (MRM-Derivate).



Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
66	TMA-2	H_3C	20–40mg	8–12h
69	MEM		20–50mg	10–14h
116	MFEM	F		
117	MDFEM	F F		
118	MTFEM	F F F	10mg oder mehr	~12h
112	MPM		>30mg	
115	MIPM			
113	MBM		>12mg	

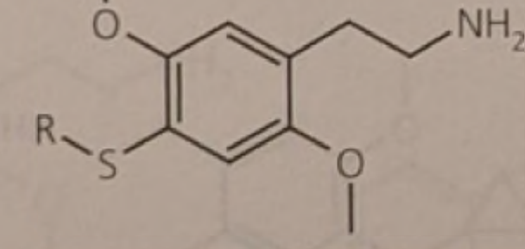
Tabelle 4 (Fortsetzung)



Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
119	MALM			
120	MMALM			
114	MAM		>16mg	

a) keine Wirkung bis zur geprüften Dosierung [8].

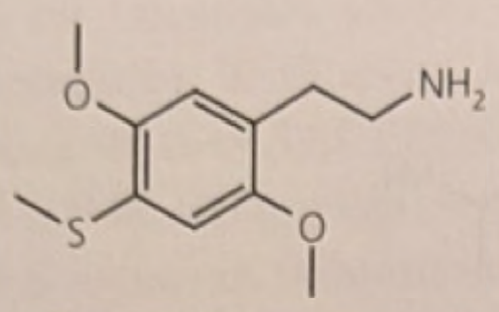
8.5.7. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-Derivate)



Die 2C-T-Derivate tragen allesamt einen substituierten 4-Thiorest. Die Namensgebung erfolgt aus dem Term 2C-T und einer nachfolgenden Zahl; diese Zahl wurde in Abhängigkeit zur Planung der Synthese gewählt (siehe auch Tabelle 6 zur Orientierung) [8, 30]. Es ist eine Vielzahl an Psychedelika bekannt, wohl nicht zuletzt der einfachen Herstellung wegen.

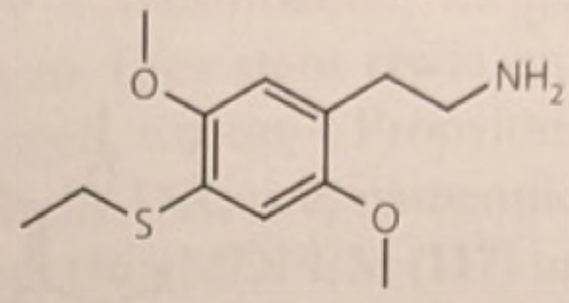
Die mäßige Aktivität des einfachsten schwefelhaltigen Analogons von 2C-D (**7**, Kapitel 8.5.3) hat sich als Ausgangspunkt vieler aktiver Alkylthioderivaten erwiesen [8, 63]: 2C-T (2C-T-1; **124**) zeigte im Bereich von 60–100mg während 3–5h psychedelische Effekte [8], wobei im unteren Bereich der Dosis durchaus empathogene und energetisierende Effekte verspürt wurden; erst mit 100mg oder mehr wurde die Wirkung psychedelisch [9]. Das Homologisieren des 4-Substituenten zeigte das Optimum bei einem Rest mit zwei bis drei C-Atomen bezüglich der Potenz.

Man beobachtet eine deutliche Zunahme der Potenz beim Übergang von 4-MeS zu 4-EtS und 4-PrS, und beide, 2C-T-2 (**125**) und 2C-T-7 (**126**) sind potente Psychedelika. Zum Butylhomologon 2C-T-19 (**127**) [30] gibt es bis anhin keine anekdotischen Berichte. Die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren von 2C-T-19 (**127**) waren ziemlich hoch (siehe Tabelle 5).



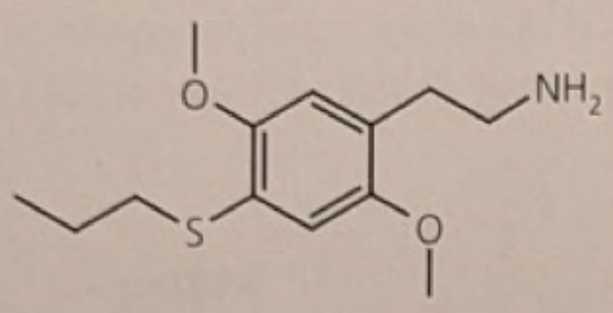
124; 2C-T

60-100mg
3-5h



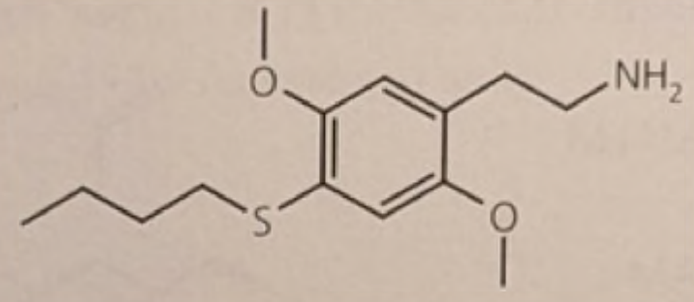
125; 2C-T-2

12-25mg
6-8h



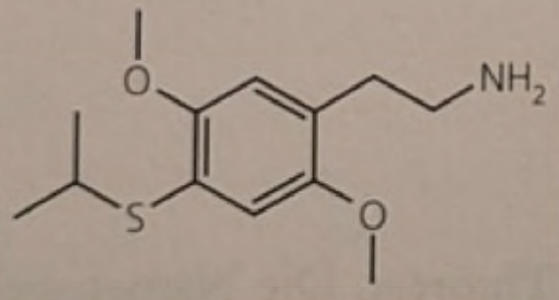
126; 2C-T-7

10-30mg
8-15h



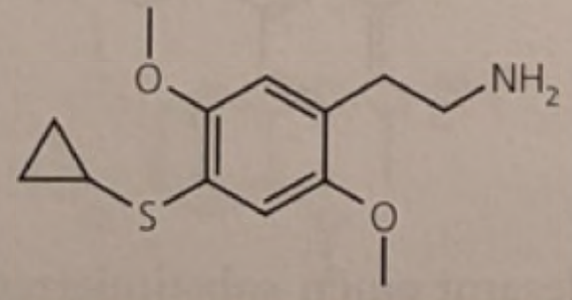
127; 2C-T-19

Auch die verzweigten Substanzen **94** (2C-T-4) und **128**-**132** (2C-T-15, 2C-T-9, 2C-T-17 (racemisch), 2C-T-25 und 2C-T-8) [8, 30] wurden im Menschen untersucht [8, 9, 64]. Interessant ist die Beobachtung, dass vom potenten 2C-T-4 (**94**) hin zum 2C-T-15 (**128**) ein deutlicher Wirkungsverlust stattfindet.



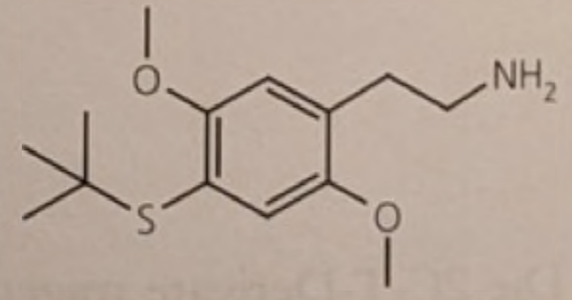
94; 2C-T-4

8-20mg
12-18h



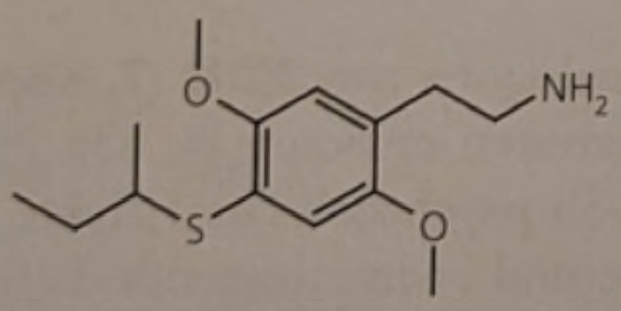
128; 2C-T-15

>30mg



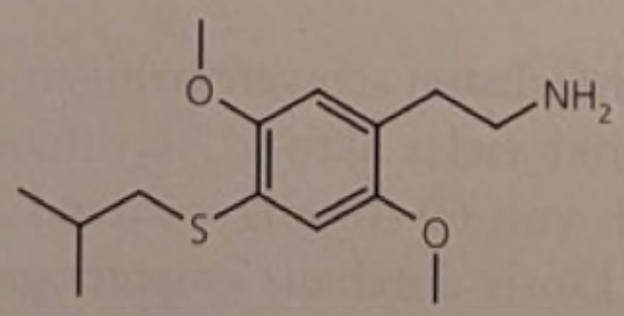
129; 2C-T-9

60-100mg
12-18h



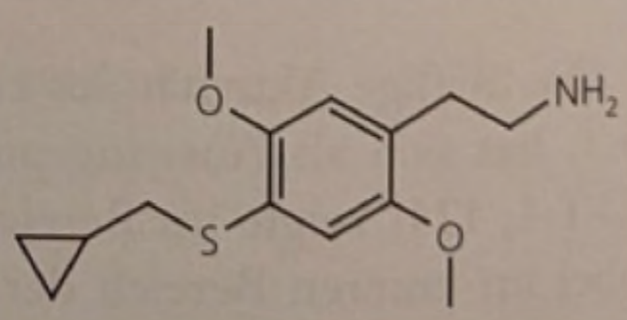
130; 2C-T-17

60-100mg
10-15h



131; 2C-T-25

>30mg



132; 2C-T-8

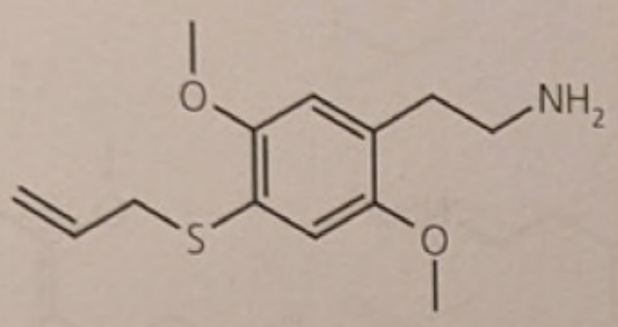
30-50mg
10-15h

Die beiden Alkenderivate 2C-T-16 (**133**) und 2C-T-3 (**134**) sind im Menschen ebenfalls aktive Verbindungen [30]. Ersteres erwies sich als typisches Psychedelikum und zeigt eine relativ kurze Wirkzeit (4–6h), und das Zweitere wurde gelegentlich von physischen Nebenwirkungen begleitet [64]. Beide binden potent an die 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren [38] (siehe Tabelle 5).

Die Substanz 2C-T-13 (**135**) trägt ein zusätzliches Heteroatom in der 4-Alkylkette und ist ebenfalls aktiv im Menschen [8].

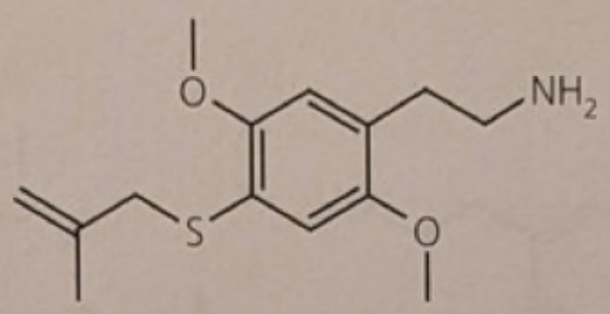
Das Einfügen eines 4-Phenylthio- (2C-T-6; **136**) oder eines 4-Benzylthiorests (2C-T-27; **137**) würde theoretisch eine Unmenge an neuen Substanzen zulassen (e-ziehende sowie e-liefernde Substituenten am zusätzlichen Arylteil). Die Substanzen 2C-T-27 (**137**), 2C-T-31 (**138**), 2C-T-32 (**139**) und 2C-T-33 (**140**) sind bekannt [30], und sie zeigen eine hohe Affinität zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren [38] (siehe Tabelle 5).

Im Menschen gibt es erste Hinweise, dass 2C-T-27 (**137**) ähnlich potent wie 2C-T (**124**) ist. Wenn man die K_i-Werte isoliert betrachtet, müsste das Benzylderivat **137** eigentlich eines der potentesten 2C-T-Derivate sein. Funktionelle Untersuchungen wurden bisher noch nicht angestellt, es darf jedoch vermutet werden, dass es sich aufgrund der Größe der Substituenten bei **137-140** um partielle Agonisten oder Antagonisten handelt.



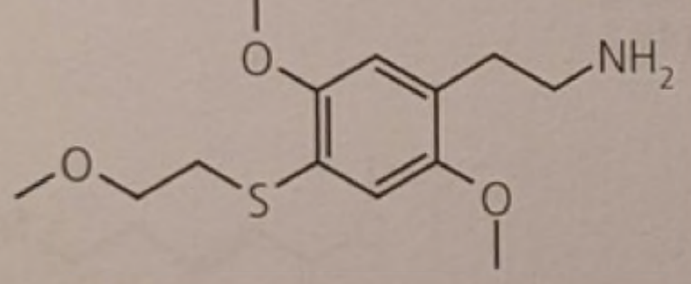
133 ; 2C-T-16

10-25mg
4-6h



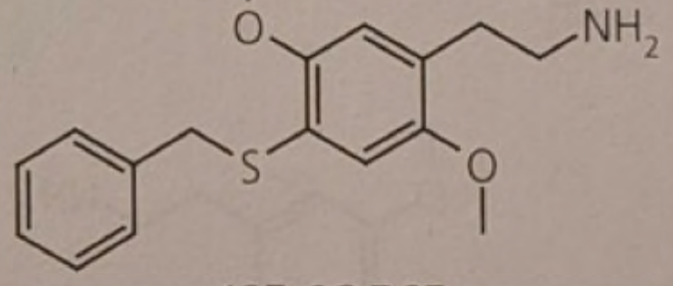
134; 2C-T-3 (= 2C-T-20)

15-40mg
8-14h



135; 2C-T-13

25-40mg
6-8h



137; 2C-T-27

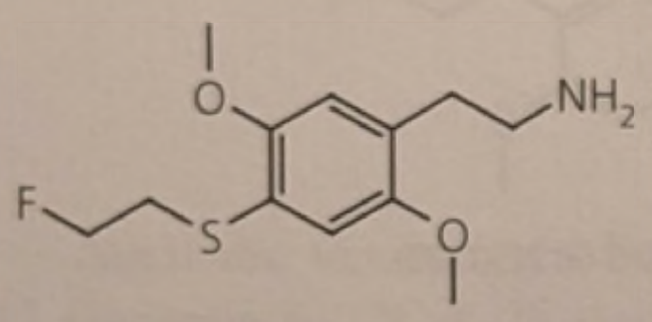
80mg oder mehr

Mit dem Derivat 2C-T-21 (**141**) präsentierte *Shulgin* das erste Psychedelikum mit sechs verschiedenen Elementen (C, H, N, O, S und F) [8]. Es wurde vorgeschlagen, ein ^{18}F-markiertes 2C-T-21 für PET-Studien zu verwenden. Dadurch könnte die Anreicherung im Organismus visualisiert werden (zu Positron-Emissionsstudien siehe Exkurs Fluor in der Medizinalchemie) [35]. Im Menschen zeigt 2C-T-21 (**141**) bei Dosierungen von 8–20mg seine Wirkungen [8, 9], wobei im unteren Bereich vor allem energetisierende Wirkungen zu verspüren sind; nur in hohen Dosierungen wurden auch deutliche psychedelische Veränderungen (*Visuals*) beobachtet [9]. Es ist leicht potenter als sein fluorfreies Analogon 2C-T-2 (**125**; 12–25mg, 6–8h) und die Effekte im Menschen unterscheiden sich deutlich [8].

Um den Einfluss von F-Atomen etwas mehr zu klären, wurde eine Reihe von weiteren fluorierten 2C-T-Derivaten hergestellt [30]. Die bereits von *Shulgin* theoretisch vorgeschlagenen 2C-T-21.5 (**142**) und 2C-T-22 (**143**) wurden schließlich im Menschen untersucht. 2C-T-21.5 (**142**; 12–30mg, 8–14h) erwies sich als nur etwas weniger potent im Vergleich zu 2C-T-21 (**141**), gepaart von klassischen psychedelischen Wirkkomponenten. 2C-

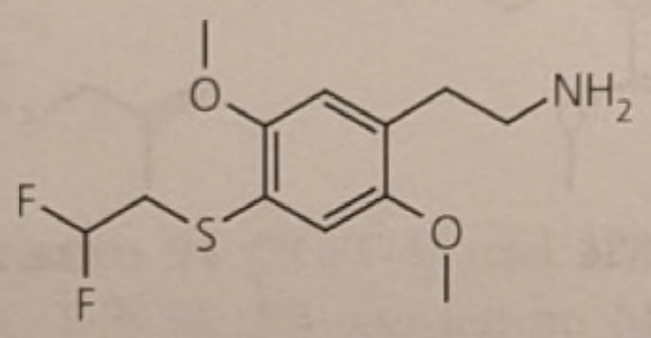
T-22 (**143**) wurde bis anhin nicht ausreichend geprüft (erste Anzeichen von Wirkungen bei 5+5+6mg).

Die beiden monofluorierten Substanzen 2C-T-28 (**144**) und 2C-T-30 (**145**) [30] zeigten in einem Individuum einen interessanten Effekt, der auch bei 2C-T-21 (**141**) in tieferen Dosierungen beobachtet werden konnte: Sie ließen das Subjekt in einen Zustand leicht erhöhter Konzentration gleiten, und gelegentlich wurden die Substanzen auch als *Smart drugs* (Nootropika) bezeichnet. Erst in den oberen Dosierungen zeigte 2C-T-28 (**144**) deutliche Veränderungen im visuellen Bereich, und diese Substanz ist leicht potenter als das fluorfreie Analog 2C-T-7 (**126**; 10-30mg, 8-15h). 2C-T-30 (**145**) lässt bis anhin vermuten, dass hier ebenfalls die Komponente der gesteigerten Fähigkeit, sich auf mentale Aufgaben konzentrieren zu können, vorhanden ist (ein anekdotischer Bericht mit 6+3mg). Ob dies allerdings statistisch signifikant ist, bleibt zu klären. Die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren sind in Tabelle 5 aufgeführt.



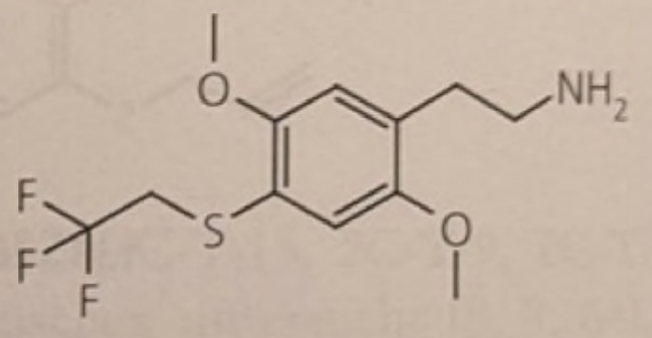
141; 2C-T-21

8-20mg
7-10h

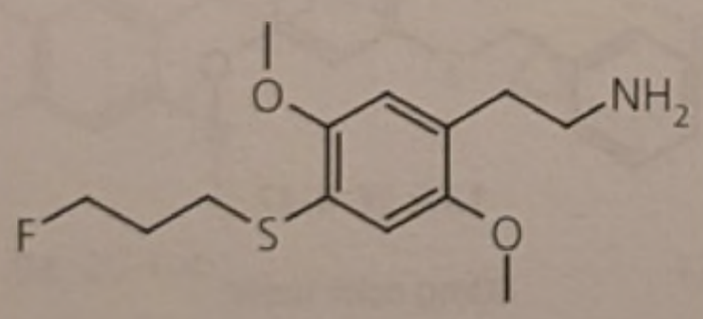


142; 2C-T-21.5

12-30mg
8-14h

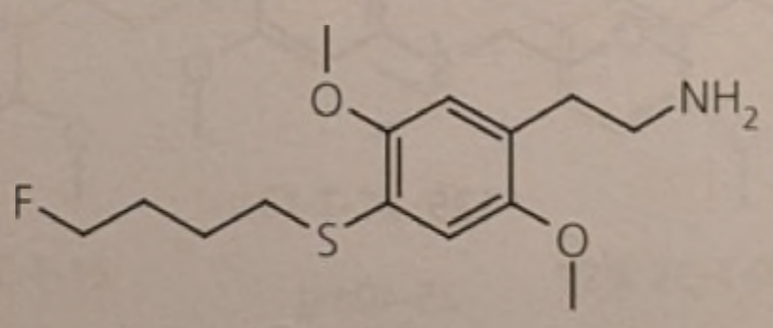


143; 2C-T-22



144; 2C-T-28

8-20mg
8-10h

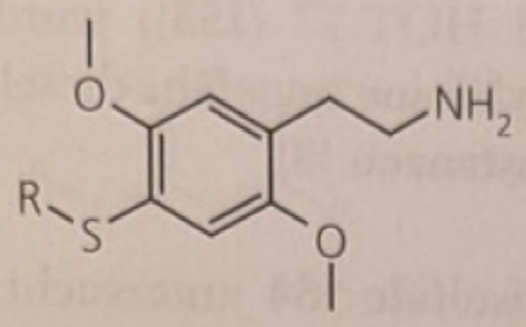


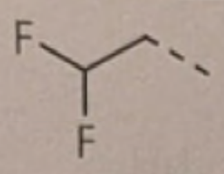
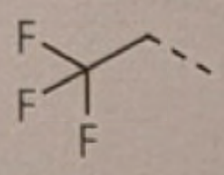
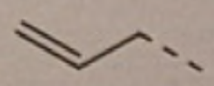
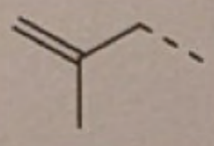
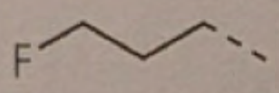
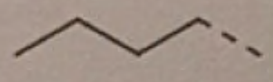
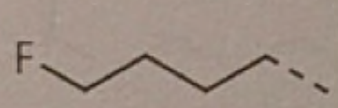
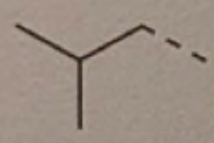
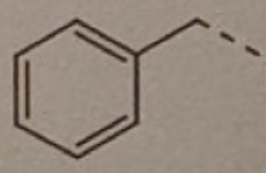
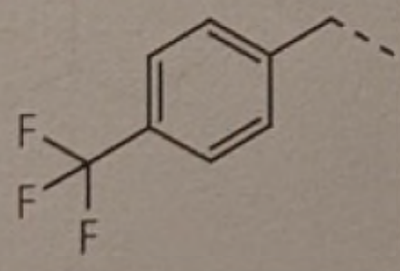
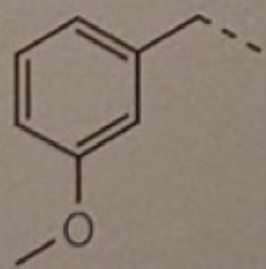
145; 2C-T-30

Es gibt Hinweise, dass mit 5-HT_6-Rezeptorliganden kognitive Eigenschaften verstärkt werden können [65]. Viele der 5-HT_6-Liganden weisen ein zentrales Strukturelement auf, eine Sulfonylgruppe (meistens als Sulfonamid). Es stellt sich provokativ die Frage, ob die zuvor genannten fluorierten Verbindungen den Metabolismus (hin zu Sulfonyl) und die Bindungseigenschaften der Moleküle so verändern, dass sie ausreichend mit dem 5-HT_6-Rezeptor interagieren können, um dann als kognitive Verstärker zu wirken. Zumindest wurden Sulfon- sowie Sulfoxidmetaboliten von 2C-T-2 (**125**) und 2C-T-7 (**126**) in Ratten gefunden [66, 67].

Sicherlich gäbe es noch eine weitere Reihe an denkbaren fluorierten oder andersartig veränderten 2C-T-Derivaten. Zu den interessanteren dürften **146**-**148** zählen.

Tabelle 5. Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren ausgewählter 2C-T-Derivate [30]. K_i Werte in nM [38].



Nr.	Name	R	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]LSD (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]LSD (nM)	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)
142	2C-T-21.5		146	55	78	48
143	2C-T-22		69	30	102	28
133	2C-T-16		44	15	24	6.2
134	2C-T-3		41	11	29	8.2
144	2C-T-28		75	nb[a)]	103	28
127	2C-T-19		14	13	20	20
145	2C-T-30		47	nb	24	23
131	2C-T-25		21	nb	45	16
137	2C-T-27		4.3	7.7	4.2	14
138	2C-T-31		7	nb	28	48
140	2C-T-33		3	nb	9	15

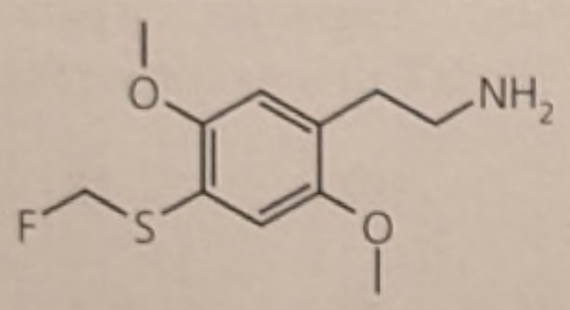
a) nicht bestimmt.

Die beiden höher alkylierten Substanzen **149**-**150** wurden im Zusammenhang von Offen-Ring-Analoga diverser Heterocannabinoide hergestellt [68].

Die sogenannten HOT-Verbindungen tragen eine Hydroxygruppe am Stickstoff der 2C-T-Substanzen (HO für Hydroxy und T, da dies Thioverbindungen sind). Drei Substanzen (HOT-2 (**151**), HOT-7 (**152**) und HOT-17 (**153**)) wurden bis anhin untersucht, und es zeichnete sich ab, dass die Hydroxylamine ungefähr dieselbe Wirkung und Potenz aufweisen wie die entsprechenden Muttersubstanzen [8].

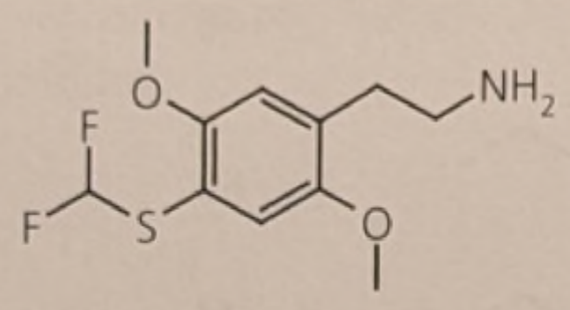
Es wurden bis anhin keine Disulfide **154** untersucht; sie stehen in Anlehnung zu den Naturstoffen Varacin A (**155**) und Varacin (**156**) [69] (siehe Kapitel 9.1).

Die Tabelle 6 zeigt abschließend die 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine sowie die Humandosis und Wirkdauer.



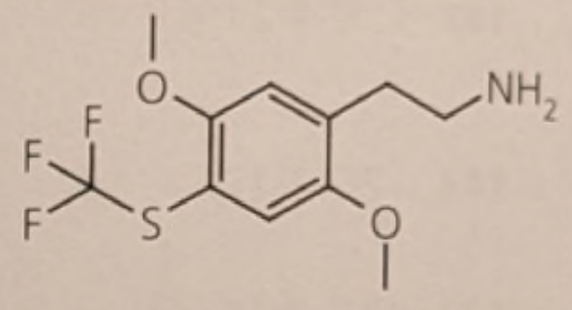
146

2C-T-34



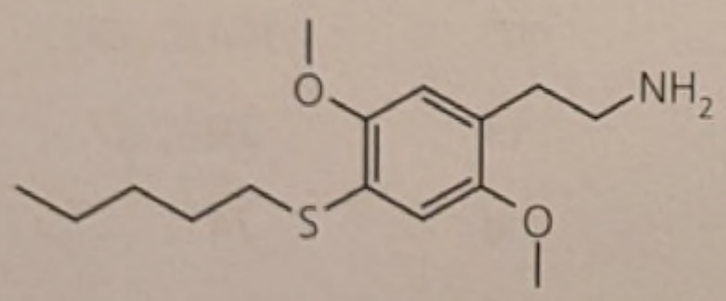
147

2C-T-35

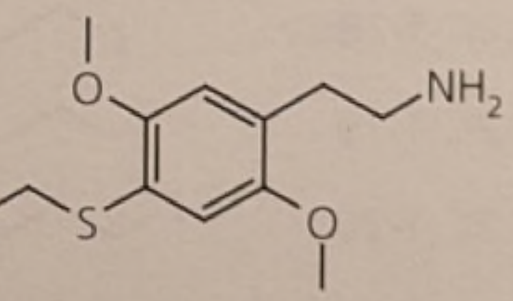


148

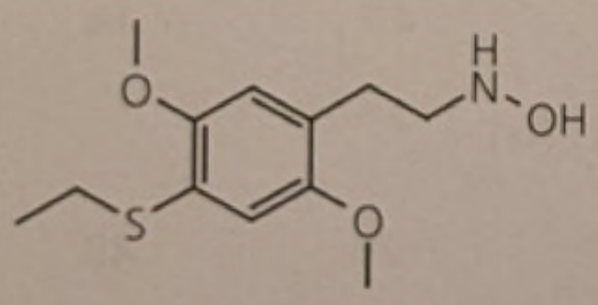
2C-T-36



149

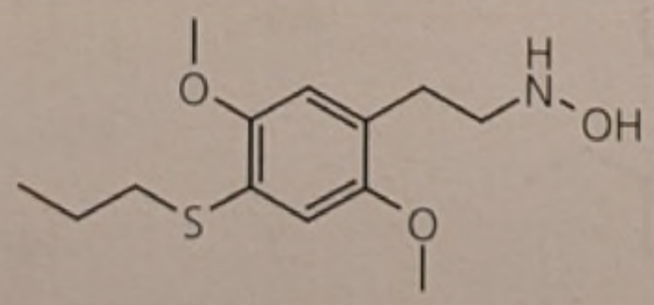


150



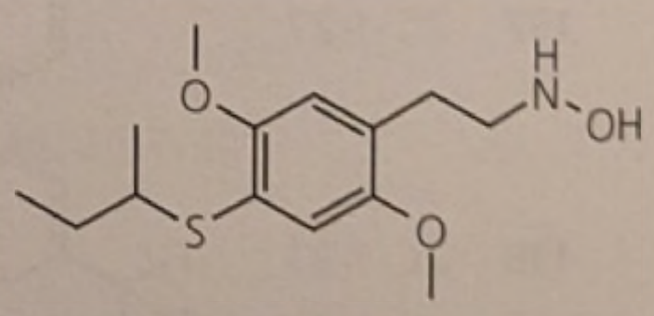
151; HOT-2

10-18mg
6-10h



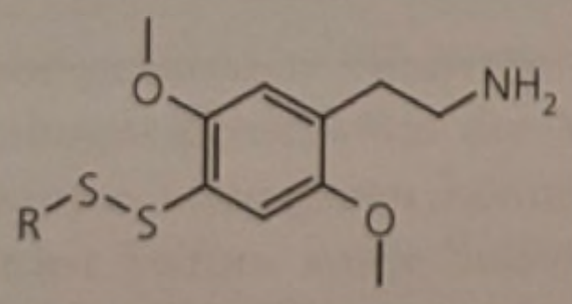
152; HOT-7

15-25mg
6-8h

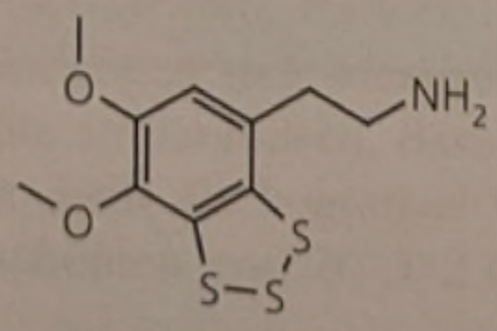


153; HOT-17

70-120mg
12-18h

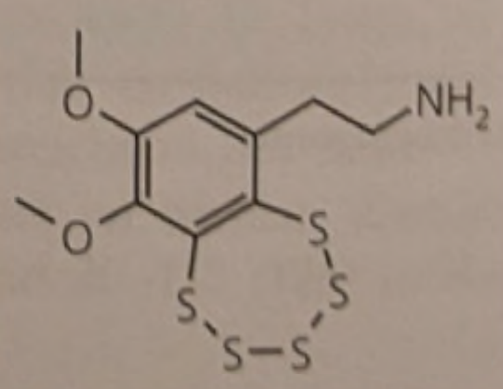


154



155

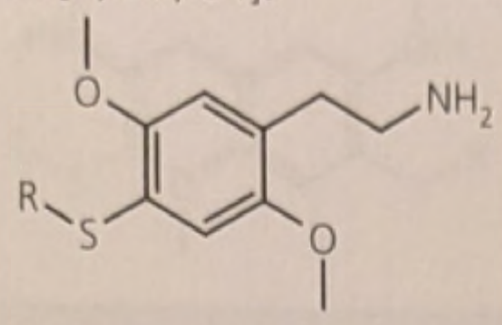
Varacin A



156

Varacin

Tabelle 6. Übersicht der 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-Derivate) [8, 30] sowie ihre Humandosis und Wirkdauer, sofern bekannt [8, 37, 64].



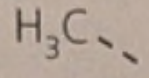
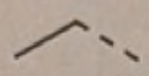
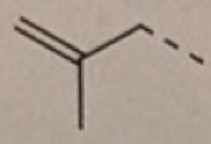
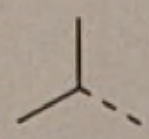
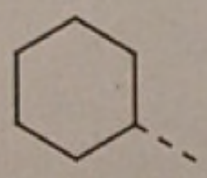
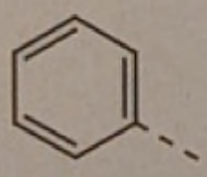
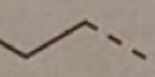
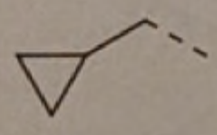
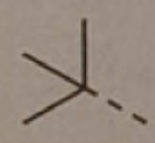
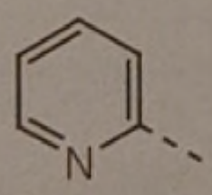
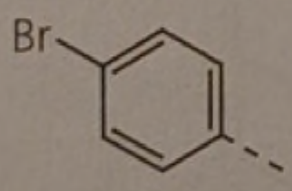
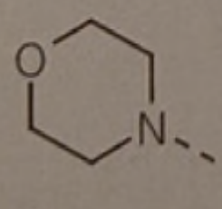
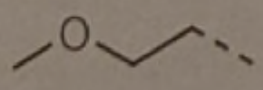
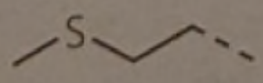
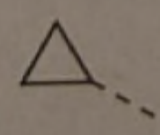
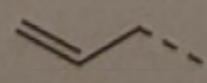
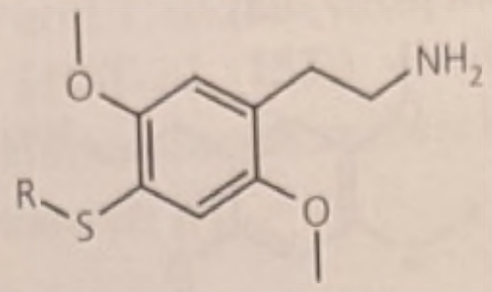
Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
124	2C-T; 2C-T-1		60–100mg	3–5h
125	2C-T-2		12–25mg	6–8h
134	2C-T-3		15–40mg	8–14h
94	2C-T-4		8–20mg	12–18h
157	2C-T-5[a)]			
158	2C-T-6[a)]			
126	2C-T-7		10–30mg	8–15h
132	2C-T-8		30–50mg	10–15h
129	2C-T-9		60–100mg	12–18h
159	2C-T-10[a)]			
160	2C-T-11[a)]			
161	2C-T-12[a)]			
135	2C-T-13		25–40mg	6–8h
162	2C-T-14[a)]			
128	2C-T-15		>30mg	
133	2C-T-16		10–25mg	4–6h

Tabelle 6 (Fortsetzung)



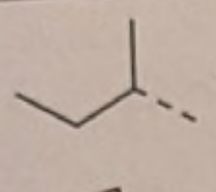
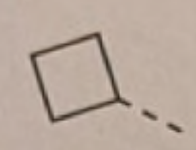
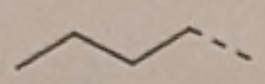
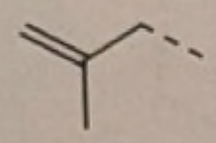
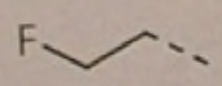
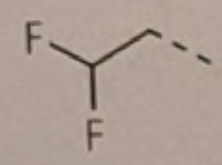
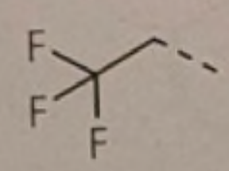
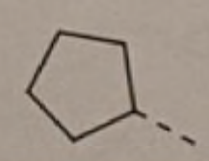
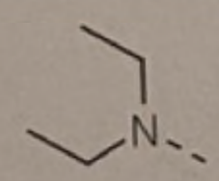
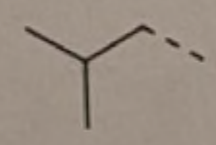
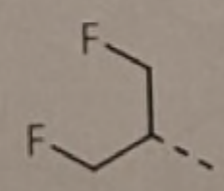
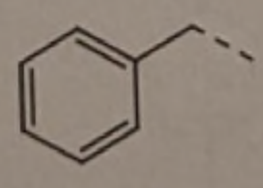
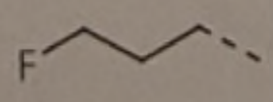
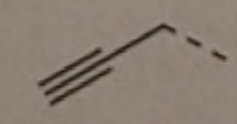
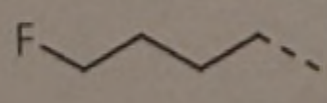
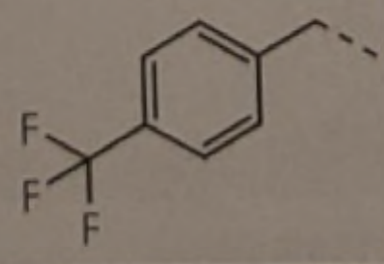
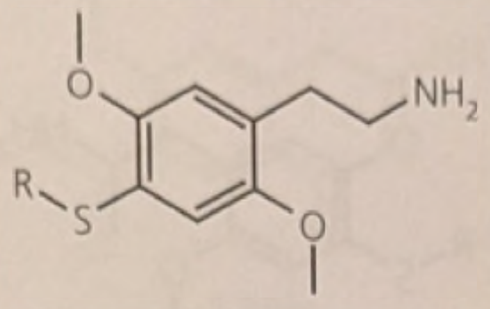
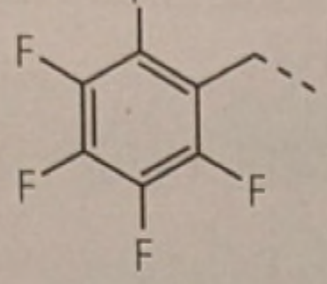
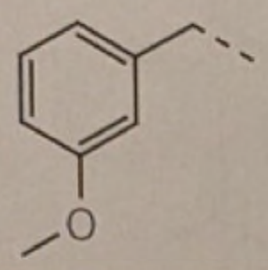
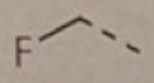
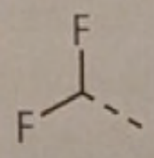
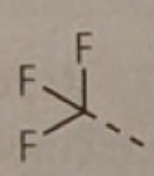
Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
130	2C-T-17		60–100mg	10–15h
163	2C-T-18[a)]			
127	2C-T-19			
134	2C-T-20[b)] = 2C-T-3		15–40mg	8–14h
141	2C-T-21		8–20mg	7–10h
142	2C-T-21.5[c)]		12–30mg	8–14h
142	2C-T-22		>10mg	~6h
164	2C-T-23[a)]			
165	2C-T-24[a)]			
131	2C-T-25		>30mg	
166	2C-T-26[a)]			
137	2C-T-27		80–130mg	3–5h
144	2C-T-28		≥8–20mg	8–10h
167	2C-T-29[a)]			
145	2C-T-30		>9mg	
138	2C-T-31			

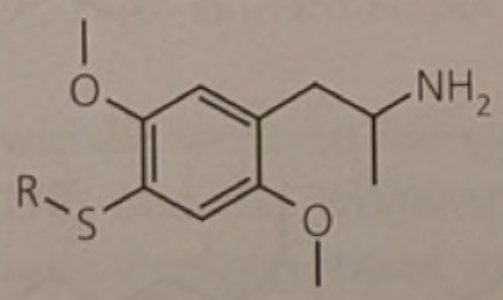
Tabelle 6 (Fortsetzung)



Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
139	2C-T-32			
140	2C-T-33			
146	2C-T-34[a)]			
147	2C-T-35[a)]			
148	2C-T-36[a)]			

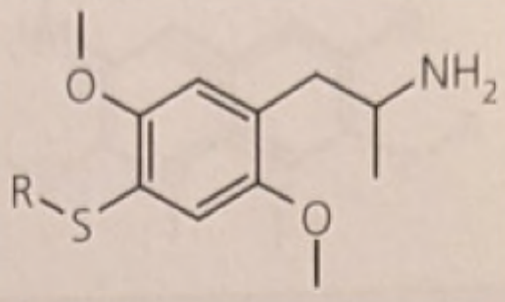
a) Wurde nie hergestellt. b) Irrtümlicherweise wurde dieser Substanz zweimal ein Name zugewiesen [8]. c) Dieser Name rührt daher, dass *Shulgin* bereits Namen für das Trifluoroethylthioderivat vergeben hatte, und das Difluoroethylanalogon durch den Fluorierungsgrad zwischen 2C-T-21 und 2C-T-22 liegt [8].

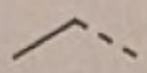
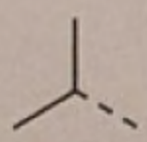
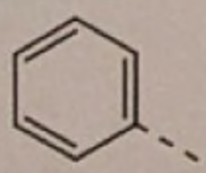
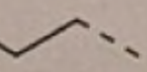
8.5.8. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyamphetamine (ALEPH-Derivate)



Die ALEPH-Derivate wurden vor den 2C-T-Substanzen entdeckt. Sie tragen nach dem Term ALEPH dieselbe Nummer wie die 2C-T-Substanzen (siehe auch Tabelle 6 im Kapitel 8.5.7). Aufgrund ihrer komplexen Wirkspektren sowie stark differierenden Dosierungen von Individuum zu Individuum wurden bis anhin nur wenige Substanzen hergestellt und untersucht [8]. Denkbar wären alle den 2C-T-Derivaten analogen Verbindungen. Alle vier Derivate ALEPH (**168**), ALEPH-2 (**169**), ALEPH-4 (**170**) und ALEPH-7 (**171**) sind potente Psychedelika, und interessanterweise weisen sie ungefähr dieselbe Dosierung auf. Die Wirkdauer nimmt hingegen mit zunehmender C-Zahl deutlich zu (Strukturen siehe Tabelle 7). Das Phenylthioderivat ALEPH-6 (**172**) erwies sich bis zu 40mg als inaktiv.

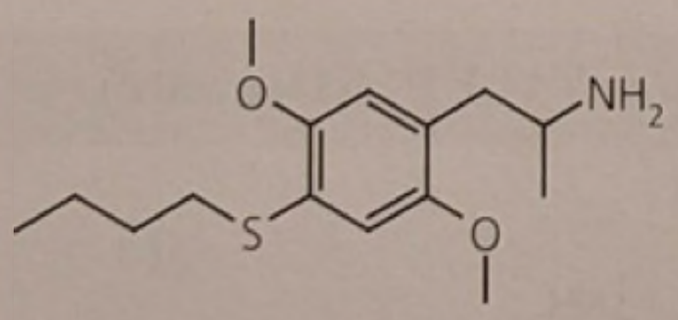
Tabelle 7. Übersicht der 4-Alkylthio-2,5-dimethoxamphetamine (ALEPH-Derivate) sowie ihre Humandosis und Wirkdauer, sofern bekannt.



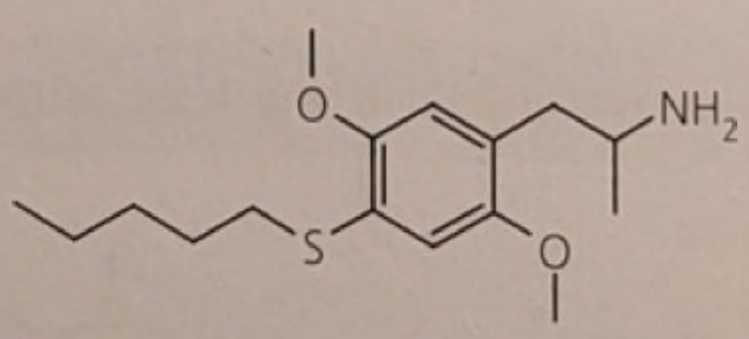
Nr.	Name	R	Humandosis	Wirkdauer
168	ALEPH	H_3C-	5–10mg	6–8h
169	ALEPH-2		4–8mg	8–16h
170	ALEPH-4		7–12mg	12–20h
172	ALEPH-6		>40mg	?
171	ALEPH-7		4–7mg	15–30h

ALEPH-2 (**169**) erwies sich als 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoragonist (*Xenopus laevis* Oocyten) [70] und zeigte anxiolytische Eigenschaften in verschiedenen Verhaltensmodellen mit Nagetieren [71].

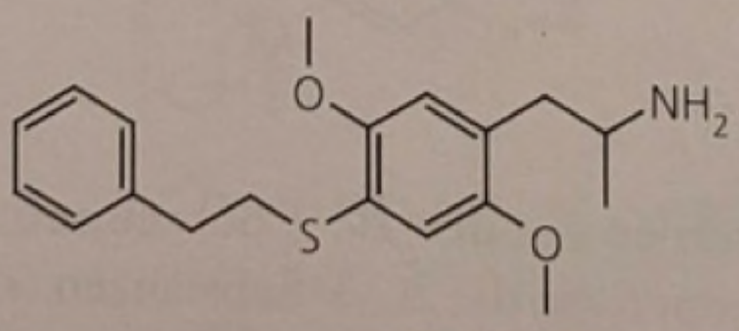
Weiter wurden ALEPH (**168**), ALEPH-2 (**169**), ALEPH-4 (**170**), ALEPH-7 (**171**) und die Verbindungen **173**-**175** in einer Reihe *S*-haltiger α-alkylierter Phenethylamine als selektive und reversible Monoaminoxidase-(MAO)-A-Hemmer geprüft [72].



173

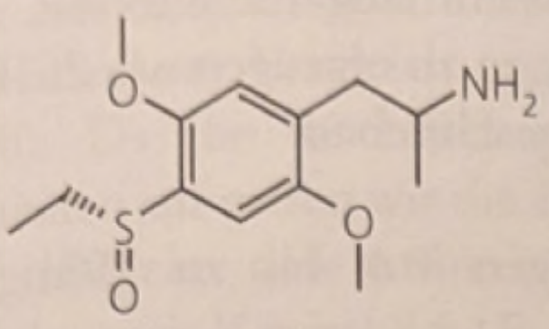


174

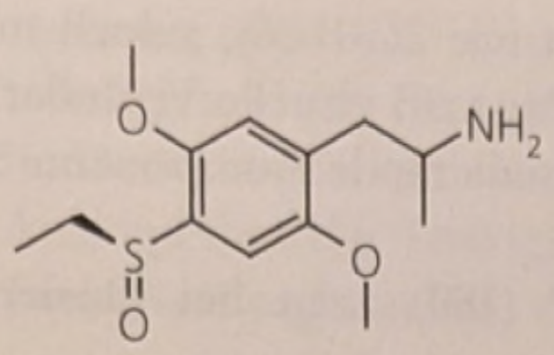


175

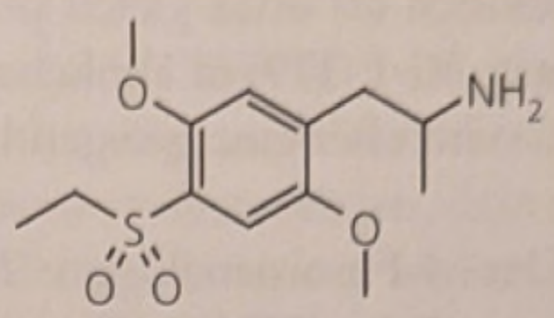
Die Synthese der *S*-Oxidationsprodukte von Alkylthioamphetaminen präsentierten *Rezende* et al. [73]. Darin wurden auch die beiden diastereomeren Sulfone **176a** und **176b** sowie das Sulfoxid **177** von ALEPH-2 (**169**) hergestellt und chemisch charakterisiert.



176a

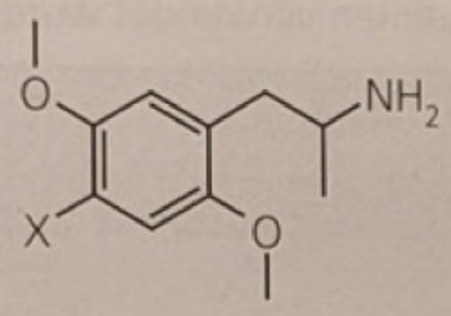


176b



177

8.5.9. 4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-X-Derivate)

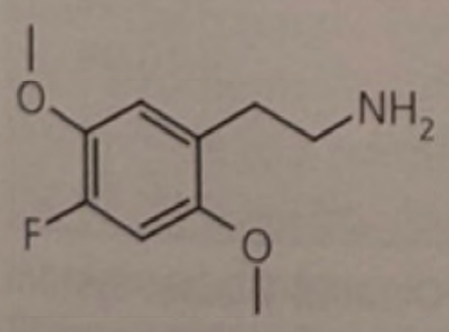


Die 4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-X-Derivate) tragen in der 4-Position ein Halogen. Dementsprechend gibt es vier verschiedene Substanzen (mit X = F, Cl, Br, I).

Die ersten psychopharmakologischen Effekte von 2C-B (**6**) wurden durch *Shulgin* im Jahre 1975 beschrieben [34]. Es wurde im Rahmen der Untersuchungen des Einflusses einer α-Methylruppe hergestellt, und es erwies sich als potentes 2C-Derivat mit einer erforderlichen Dosierung von 12–24mg und einer Wirkzeit von 4–8h [8]. Es wirkt damit deutlich kürzer als sein 3C-Analog DOB (**2**; 1–3mg, 18–30h, Kapitel 8.5.10).

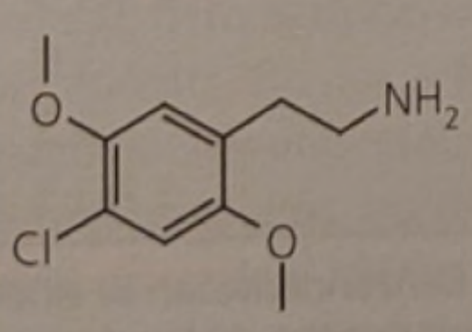
2C-B (**6**) ist insofern eine faszinierende Verbindung, als dass sie ausgeprägte psychedelische Wirkungen entfaltet, begleitet von einer kurzen Wirkzeit. Dieses günstige Wirkprofil machte es anfänglich interssant für die Psychotherapie [8]. Doch auch die rekreationale Verwendung wurde rasch populärer. Es wurde als Aphrodisiakum (*Eros*) oder auch unter dem Namen *Nexus* von sogenannten Smart-Shops verkauft (zusammengefasst in [9]). Für 2C-B (**6**) ist in den oberen Dosierungen das Auftreten von *Visuals* und *Imagery* typisch (Definition siehe Kapitel 8.5.18), die sich an geometrische Formen und Muster anlehnen. Bemerkungen zur funktionellen Selektivität von 2C-B (**6**) sind im Kapitel 8.5.20 gegeben.

Nun war auch von Interesse, wie die weiteren halogenierten 2C-Verbindungen wirken würden. Das chlorhaltige 2C-C (**178**) und das iodhaltige 2C-I (**179**) sind beide ebenfalls Psychedelika [8]. Das erstere ist etwas weniger potent in der Dosierung, und das zweitere



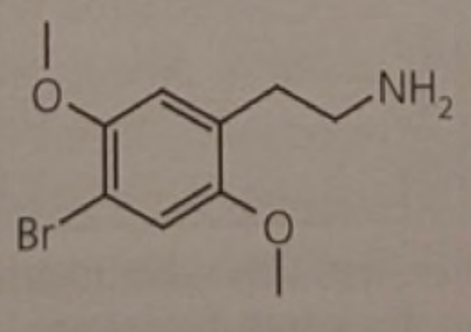
180; 2C-F

>250mg



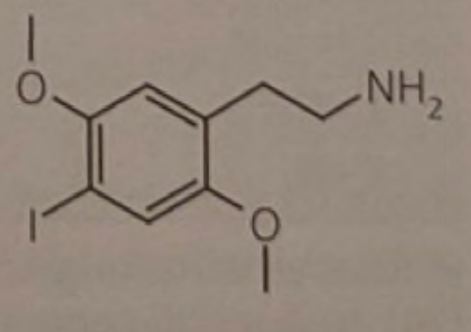
178; 2C-C

20-40mg
4-8h



6; 2C-B

12-25mg
4-8h



179; 2C-I

14-22mg
6-10h

erwies sich als etwa gleich potent wie 2C-B (**6**), jedoch mit leicht längerer Wirkzeit. Auch vermag 2C-I (**179**) in ähnlichem Ausmaß visuelle Veränderungen zu erzeugen wie 2C-B (**6**). 2C-C wird eher eine gelegentlich sedierende Komponente zugeschrieben.

Das 4-Fluoroanalogon 2C-F (**180**) zeigt bei Dosierungen von bis zu 250mg nur unwesentliche Effekte [8].

Die Affinitäten zum 5-HT_{2A}- (wie auch 5-HT_{2C})-Rezeptor der jeweiligen 3C-Analoga (DOF (**181**), DOC (**182**), DOB (**2**) und DOI (**43**)) zeigten schließlich auch, dass das *F*-haltige

Tabelle 8. Verschiedene physikochemische Daten von Atomen oder Atomgruppen, die u.a. in 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen als 4-Substituenten verwendet wurden.

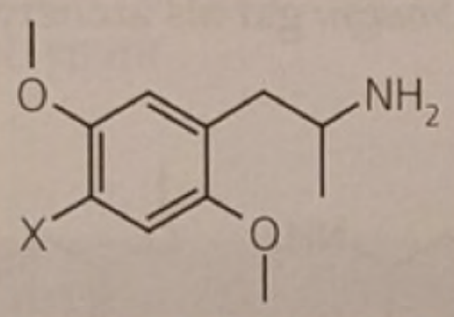
Atom/ Gruppe	Hydrophobizität π_x [a]	Hammett-Konstante σ_p [b]	Elektronegativität [c]	Molare Refraktion [d]
H	0	0	2.28	1.03
F	0.14	0.06	3.95	0.92 [e]
Cl	0.71	0.23	3.0	6.03
Br	0.86	0.23	2.8	8.88
I	1.12	0.18	2.5	13.94
Me	0.56	-0.17	2.3	5.65
Et	1.02	-0.15	2.3	10.30
Pr	1.53	-0.13		14.96
iPr	1.53	-0.15	2.3	14.98
Cyclopropyl		-0.21		13.53
t-Bu	1.98	-0.20	2.3	19.62
Ph	1.96	-0.01	3.0	25.36
OMe	-0.02	-0.27	3.7	7.87
OEt	0.38	-0.24		12.47
OPr	1.05	-0.25		17.06
OiPr		-0.45		17.06
SMe	0.61	0.00	2.45-2.8	13.82
SEt	1.07	0.03	2.45-2.8	18.42
SCF_3	1.44	0.50		13.81
SF_5	1.25	0.68		9.89
OCF_3	1.04	0.35		7.86
NO_2	-0.28	0.78	3.4	7.36
CF_3	0.88	0.54	3.3-3.5	5.02
$CH{=}CH_2$	0.82	-0.02	3.0	10.99
C≡CH	0.40	0.23	3.3	9.55
C≡N	-0.57	0.66	3.2-3.3	6.33

a) Relative Verteilungskoeffizienten von substituierten Benzenderivaten in einem Octanol-Wasser-System [74]. b) Aus [74] genommen, für parasubstituierte Verbindungen. c) Für Atome stehen die Werte gemäß Pauling-Skala, für Gruppen stammen sie aus [75-77]. Je nach Berechnungsmethode werden verschiedene Werte erhalten. d) Ungefähres Maß der sterischen Sperrigkeit (*steric bulkiness*) [74]. e) Es gibt Untersuchungen, die für *F*-Atome eine Größe ähnlich einem *O*-Atom postulieren [78].

DOF (**181**) eine drastisch tiefere Affinität (Faktor 27 antagonistisch; Faktor 70 agonistisch vorbeladen) im Vergleich zum Br-haltigen DOB (**2**) aufweist (siehe Tabelle 9 im Kapitel 8.5.10). Da die racemischen 3C-Derivate (Amphetamine) jeweils ungefähr dieselben Affinitäten aufweisen wie die 2C-Analoga, darf die Analogie übernommen werden, dass auch 2C-F (**180**) eine tiefe Affinität aufweist und nicht zuletzt deshalb im Menschen wirkungslos ist (siehe auch Kapitel 8.5.15).

Es ist lohnenswert, sich einmal die unterschiedlichen physikochemischen Parameter der 4-Substituenten zu vergegenwärtigen. In Tabelle 8 sind die Hydrophobizität, die Fähigkeit, Elektronen anzuziehen oder abzustoßen (*Hammett*-Konstante), die Elektronegativität sowie die molare Refraktion (annäherndes Maß der Raumbeanspruchung) verschiedener Atome oder Atomgruppen aufgelistet.

8.5.10. 4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOX-Derivate)



Es sind insgesamt vier Substanzen bekannt und möglich, namentlich das Fluorderivat DOF (**181**), das chlorhaltige DOC (**182**), das bromtragende DOB (**2**) und das iodanaloge DOI (**43**).

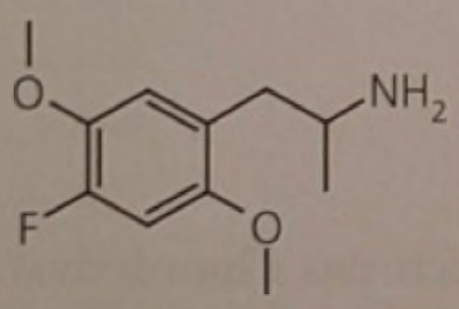
Nach der Entdeckung des potenten Psychedelikums DOM (**8**) [8] (1963–1964, siehe auch Abb. 9 im Kapitel 8.5.4) interessierte *Shulgin* der Einfluss verschiedener 4-Substituenten in 2,5-Dimethoxyamphetaminen, und so wurde bald einmal das synthetisch einfach zugängliche Bromderivat DOB (**2**) untersucht. Es erwies sich mit einer Dosierung von 1–3mg als derart potent, dass es alles bisher Vorhandene (Phenylalkylamine) in den Schatten stellte. Zu Dem gesellt sich eine äußerst lange Wirkzeit von 18–30h. DOB (**2**) erzeugt im Menschen typische psychedelische Effekte [8, 9].

Im Zusammenhang mit dem Gebrauch als Psychedelikum gab es leider auch fatale Ereignisse. DOB (**2**) kann in höheren Dosierungen relativ rasch ernsthafte physische Nebenwirkungen verursachen, und es sind auch Todesfälle bekannt [8, 79]. Vergiftungen können sich nicht nur durch Verwechseln eines Pulvers ereignen, auch wird DOB (**2**) zeitweise in Form von Filzen (engl.: *Blotters*) auf dem Schwarzmarkt angeboten, und dabei als LSD angepriesen. Das Problem, das dabei auftritt, ist die sehr langsame Wirkungsentfaltung von DOB (**2**): Während LSD bereits nach 30 Minuten einen tiefen Rausch zu erzeugen vermag, kann es bei DOB (**2**) zwei bis drei Stunden dauern, bis die volle Wirkung da ist. Das auftretende Problem ist demnach dasselbe, wie es in den 1960er Jahren mit DOM (STP; **8**) beobachtet werden konnte. Personen, die die typische Wirkungsentfaltung des vermeintlich eingenommenen LSD kennen, dosieren wegen Ausbleiben der Wirkung nach 30–60 Minuten nach, teils mit fatalen Folgen (Problematik siehe auch unter DOM (**8**), Kapitel 8.5.4).

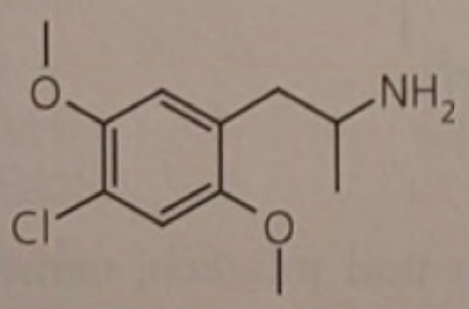
Das Iodanalog DOI (**43**) ist eine mit DOB (**2**) vergleichbar aktive Substanz im Menschen mit praktisch gleicher Wirkdauer. Es wurde, wie DOB (**2**), als etwas stimulierender als LSD empfunden und zeigt ebenfalls deutliche Veränderungen in der Wahrnehmung. Auch hier besteht die Gefahr, dass es in Form von Filzen unter dem Deckmantel LSD verkauft werden könnte.

Die beiden Derivate DOB (**2**) und DOI (**43**) haben den Vorteil, dass sie ein Halogen tragen, und so können diese Verbindungen sehr nützlich als Radioliganden verwendet werden [11, 80] (DOB mittels ^{77}Br und DOI mittels ^{125}I). Sie sind denn auch Standardliganden für das agonistische Labelling von 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren oder können durch Binden an diese zum Nachweis dienen.

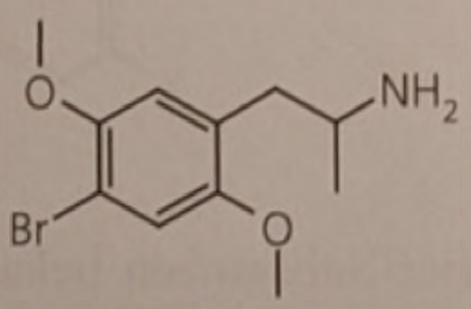
Das Chloranalog DOC (**182**) weist fast dieselbe Potenz im Menschen auf wie DOB (**2**) und DOI (**43**) und ist zu den 5-HT_2-Rezeptoren nur geringfügig weniger affin (siehe Tabelle 9). Auch zeigt es die typisch langsam eintretende Wirkung und birgt deshalb dieselbe Gefahr wie DOB (**2**) und DOI (**43**), wenn es beispielsweise als LSD angepriesen wird. Es zeigt ebenfalls eine typische psychedelische Wirkung (visuelle, auditorische, mentale sowie physische Effekte), und wurde von *Shulgin* gar als archetypisches Psychedelikum genannt [8].



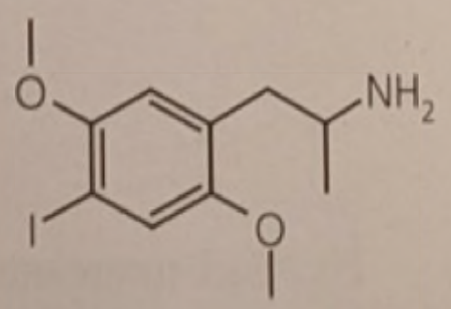
181; DOF



182; DOC



2; DOB



43; DOI

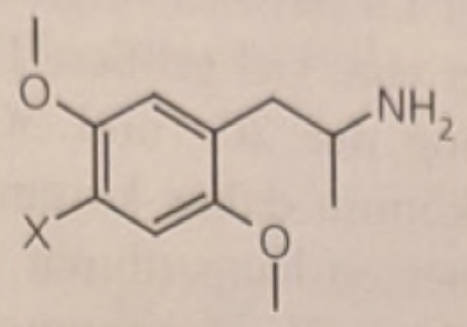
10mg oder mehr	2-5mg 12-24h	1-3mg 18-30h	1.5-3mg 16-30h

Das letzte und zugleich „leichteste" Derivat ist das fluorhaltige DOF (**181**). Es erwies sich in Bindungsstudien zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren als deutlich weniger affin (Faktor 27 antagonistisch; Faktor 70 agonistisch vorbeladen, siehe Tabelle 9) im Vergleich zu DOB (**2**). In Tierstudien erwies es sich zudem als rund 6-mal weniger aktiv als die beiden schwereren Halogenanaloga DOB (**2**) und DOI (**43**) [8].

Ersten anekdotischen Berichten zufolge zählt DOF (**181**) zu den wenig interessanten Substanzen, und es wurden eher stimulierende Effekte wahrgenommen (3·6mg, je getrennt durch rund eine Stunde) [81].

Als Randnotiz sei der Hinweis gegeben, dass DOI (**43**) durch Interaktion mit 5-HT_2-Rezeptoren in Mäusen die Proliferation der Leber wiederherstellte [82]. Weiter erwies sich DOI (**43**) durch Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors in peripherem Gewebe als außergewöhnlich potent in der Unterdrückung von Tumornekrosefaktor(TNF-α)-mediierter Entzündung [83]. Diese zwei Beispiele repräsentieren neue potenzielle Behandlungsmethoden von Krankheiten und Störungen, die nicht dem Zentralnervensystem entspringen und theoretisch mit Hilfe von potenten Serotonin-5-HT_2-Rezeptoragonisten therapiert werden könnten.

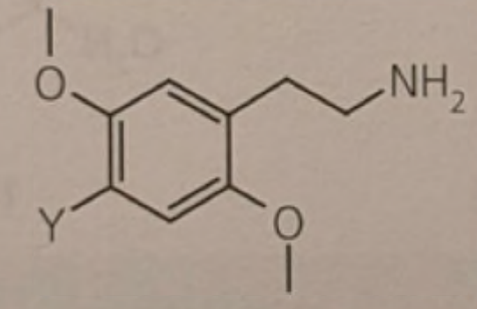
Tabelle 9. Affinitäten (K_i in nM) der 4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOX-Derivate) zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren.



Nr.	Name	X	h5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)[a]	h5-HT_{2C} K_i [^{125}I]DOI (nM)[b]	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)[c]	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)[d]
5	2,5-DMA	H	211	104	5200	1217
181	DOF	F	41.7	28.7	1100	nb[e]
182	DOC	Cl	1.4	2.0	218	nb
2	DOB	Br	0.6	1.3	41	70
43	DOI	I	0.7	2.4	19	30

a) [^{125}I]DOI markierte h5-HT_{2A}-Rezeptoren [60]. b) [^{125}I]DOI markierte h5-HT_{2C}-Rezeptoren [60]. c) [^{3}H]Ketanserin markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [2]. d) [^{3}H]Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren (Frontalkortex) [2]. e) nicht bestimmt.

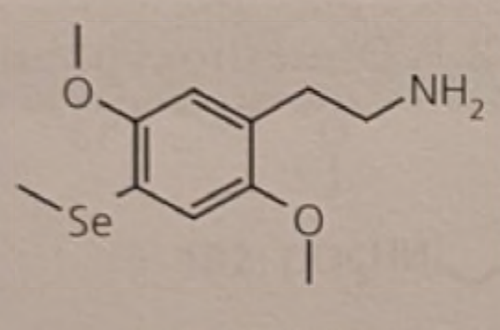
8.5.11. Weitere 4-heteroatomsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine



Das selenhaltige 2C-SE (**183**) verlangt einen speziellen Kommentar. Es wurde von *Shulgin* hergestellt und im Menschen spärlich untersucht [8]. Es zeigte denn auch bei Dosierungen von 70mg schwache Wirkungen, und vermutlich wären 100mg oder mehr notwendig, um deutliche psychoaktive Effekte zu erzeugen. Das Element Selen hat eine biologische Bedeutung; es gilt als essenzielles Spurenelement. Es kann unter anderem im Knoblauch angereichert werden, und im Menschen sind bisher mehrere Selenoproteine identifiziert worden [84]. Selen und Selenverbindungen gelten allgemein als giftig, und daher ist beim Umgang mit solchen Verbindungen spezielle Vorsicht angebracht. Von *Shulgin* wurden theoretisch den 2C-T analoge mögliche Verbindungen vorgeschlagen, welche möglicherweise potenter sein könnten und demnach auch ein kleineres toxisches Risiko tragen würden (z. B. EtSe, PrSe oder FCH_2CH_2Se als 4-Substituent) [8]. Er gibt auch Hinweise auf beispielsweise die mögliche Verwendung von Tellur anstelle des Schwefels in den 2C-T-Derivaten.

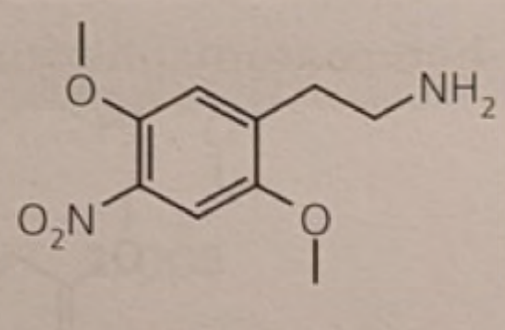
Die NO_2-haltige Verbindung 2C-N (**184**; auffallend bei dieser Verbindung ist die gelbe Farbe) ist eine wenig potente Verbindung: Sie ist im Bereich von 100–150mg während 4–6h aktiv, wobei keine nennenswerten psychedelische Wirkungen erwähnt wurden [8]. In Tabelle 8 kann man sich mit den stark unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften einer Nitrogruppe im Vergleich zu anderen Substituenten vertraut machen.

Etwas verwunderlich ist, dass 2C-N (**184**) rund 30-mal weniger potent ist als sein 3C-Gegenstück DON (**185**; 3–4.5mg). Denn beim Vergleich der Paare 2C-N (**184**)/DON (**185**) mit anderen 2C/3C-Paaren fällt hier eine viel größere Diskrepanz der Humandosierungen auf (siehe 8.5.15, Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate). Ein Teil der Ursache des größeren *In-vivo*-Unterschieds könnte daher kommen, dass 2C-N (**184**) am $h5HT_{2A}$-Rezeptor zwar Arachidonsäure freisetzen kann (durch Aktivierung der Phospholipase A2 (PLA_2)), jedoch im Gegensatz zu anderen 2C-Derivaten essenziell frei von einer Aktivierung des PLC-IP-Pfades war [85] (Phospholipase C (PLC) Stimulation führt zur Bildung von Inositolphosphaten, siehe 8.5.20, Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine). Es gibt zwar Hinweise, dass eher die Aktivierung des PLA_2-Pfads relevant für halluzinogene Effekte sein könnte [86]. 2C-B (**6**), eine potente Verbindung im Menschen, zeigte bei den Versuchen von *Moya* et al. interessanterweise wenig Aktivierung des $h5HT_{2A}$-Rezeptors für beide Pfade (*response* 5–10%) [85], und auch andere Untersuchungen der intrinsischen Aktivität (PI-Hydrolyse) zeigten für die 2C-Derivate deutlich tiefere funktionelle Wirksamkeit (*Efficacy*) als für die α-Methylanaloge (3C-Derivate) [12, 43]. Es wurde vorgeschlagen, dass Phenethylamine als partielle Agonisten auch dann halluzinogen sein können, wenn sie eine tiefe *Efficacy* am $h5HT_{2A}$-Rezeptor aufweisen (zumindest bei den beiden erprobten Signaltransduktionspfaden, zusammengefasst in [85]). Es ist auch denkbar, dass andere, bisher nicht aufgedeckte Signalpfade bei der Aktivierung des $5HT_{2A}$-Rezeptors eine entscheidende Rolle spielen, wo sich 2C-N (**184**) deutlich unterscheidet.



183; 2C-SE

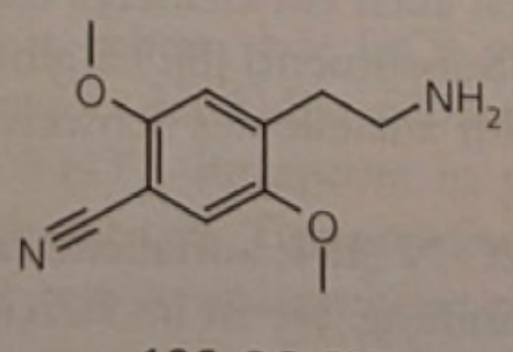
~100mg
6-8h



184; 2C-N

100-150mg
4-6h

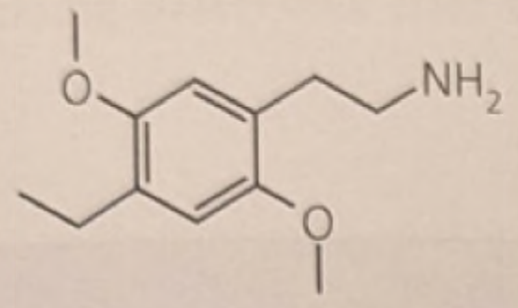
Die Substanz 2C-CN (**186**) [87] trägt eine Nitrilgruppe in der 4-Position. Aufgrund der polaren Nitrilgruppe und den tieferen Affinitäten des 3C-Analogons DOCN (**187**) zum $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptor (siehe Tabelle 10) kann eine schwache Aktivität im Menschen vermutet werden. Das deckt sich mit ersten Versuchen am Menschen, wonach 10mg 2C-CN (**186**) oral keinerlei Effekte zeigten und 22mg lediglich als mögliche Schwellendosis bezeichnet wurden.



186; 2C-CN

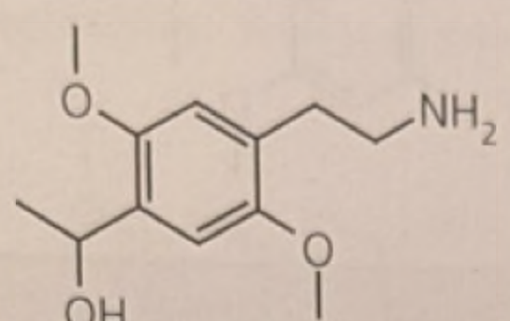
>22mg

Die dem 2C-E (9) verwandten Substanzen 2C-pEtOH (**188**) und 2C-pKet (**189**) zeigten durch ihre polaren 4-Substituenten deutlich reduzierte Affinitäten zu den [^{125}I]DOI markierten h5-HT$_{2A}$- und h5-HT$_{2C}$-Rezeptoren [43].



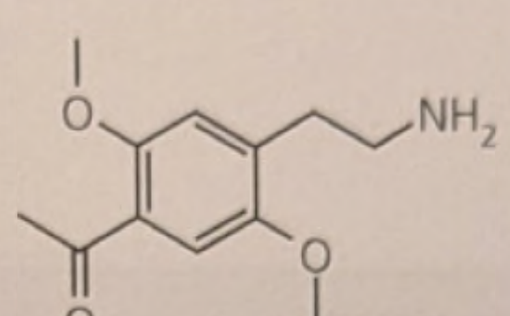
9; 2C-E

K_i h5-HT$_{2A}$ = 1.4nM
K_i h5-HT$_{2C}$ = 1.6nM



188; 2C-pEtOH

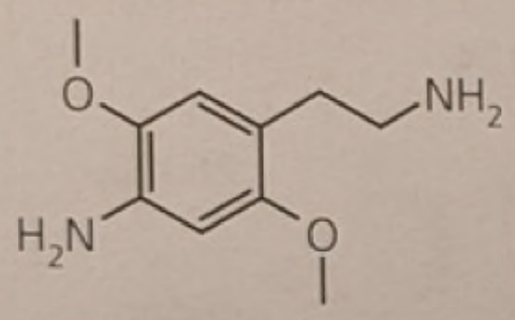
K_i h5-HT$_{2A}$ = 427nM
K_i h5-HT$_{2C}$ = 513nM



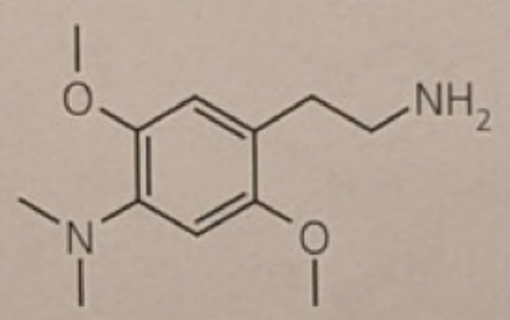
189; 2C-pKet

K_i h5-HT$_{2A}$ = 84nM
K_i h5-HT$_{2C}$ = 150nM

Die beiden Anilinderivate 2C-A (**190**) [88] und 2C-DMeA (**191**) [89] wurden synthetisch beschrieben.

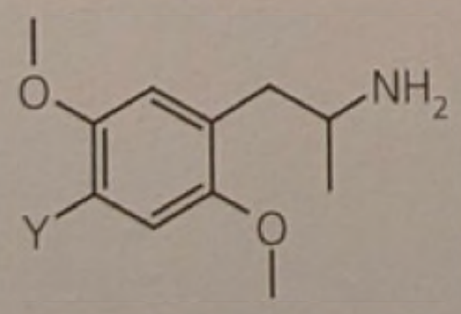


190



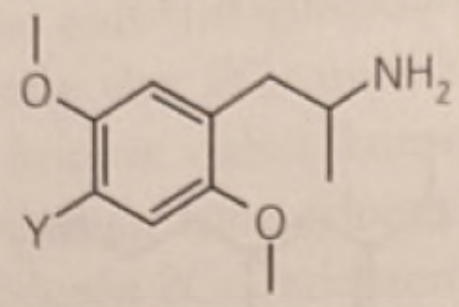
191

8.5.12. Weitere 4-heteroatomsubstituierte 2,5-Dimethoxyamphetamine



4-Heteroatom- oder heterogruppensubstituierte 2,5-Dimethoxyamphetamine wurden primär in SAR-Studien zu Affinitäten und Beschaffenheit des 5-HT$_{2A/C}$-Rezeptors in der Bindungsregion des 4-Substituenten untersucht (siehe Tabelle 10). Vergleicht man die Affinitäten in Tabelle 10 mit denen in Tabelle 2 (DOR-Derivate), so fällt klar auf, dass polare Substituenten vom Rezeptor nicht toleriert werden. Die tiefen Affinitäten wiederspiegeln sich auch in der biologischen Aktivität dieser Substanzen: Generell erwiesen sich Substanzen mit polarem 4-Substituenten (4-MeO, 4-EtO) als deutlich weniger potente Psychedelika im Vergleich zu solchen mit lipophilem Rest (4-Me, 4-Et, 4-Br etc.).

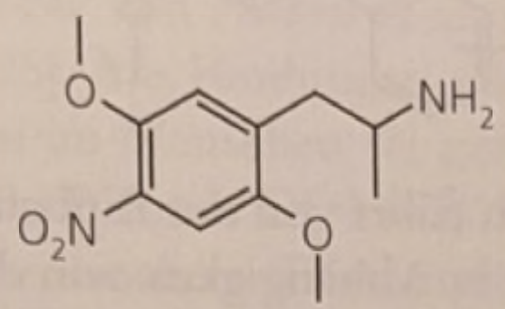
Tabelle 10. Affinitäten (K_i in nM) zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren ausgewählter 4-heteroatom- oder 4-heterogruppensubstituierter 2,5-Dimethoxyamphetamine.



Nr.	Name	X	h5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)[a]	h5-HT_{2C} K_i [^{125}I]DOI (nM)[b]	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)[c]	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)[d]
43	DOI	I	0.7	2.4	19	30
187	DOCN	NC	45.7	1011	2400	
185	DON	O_2N	5.5	22.4	300	
192	DOOH	HO			>50000	
66	TMA-2[e]	O	58	88		
69	MEM[e]	O	73	124		
193	DOA	H_2N			26000	
194	DOCA	O, OH			>50000	
195		O			2460	>10000
196		O			1530	
197		O, NH			7550	
198	DOMCl	Cl			11420[f]	
199	DOMOM	O			2057	
200	DOAC	O	80.5	91.3		
201		O			735	

a) [^{125}I]DOI markierte h5-HT_{2A}-Rezeptoren [60]. b) [^{125}I]DOI markierte h5-HT_{2C}-Rezeptoren [60]. c) [^{3}H]Ketanserin markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [2, 36]. d) [^{3}H]Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren (Frontalkortex) [2]. e) Siehe Kapitel 8.5.6. f) [^{3}H]Ketanserin markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex. Anmerkung: Mescalin zeigte in diesem Assay ein K_i= 17850nM, andere Forscher ermittelten für Mescalin eine Bindungskonstante von K_i= 5500nM [90]) [91].

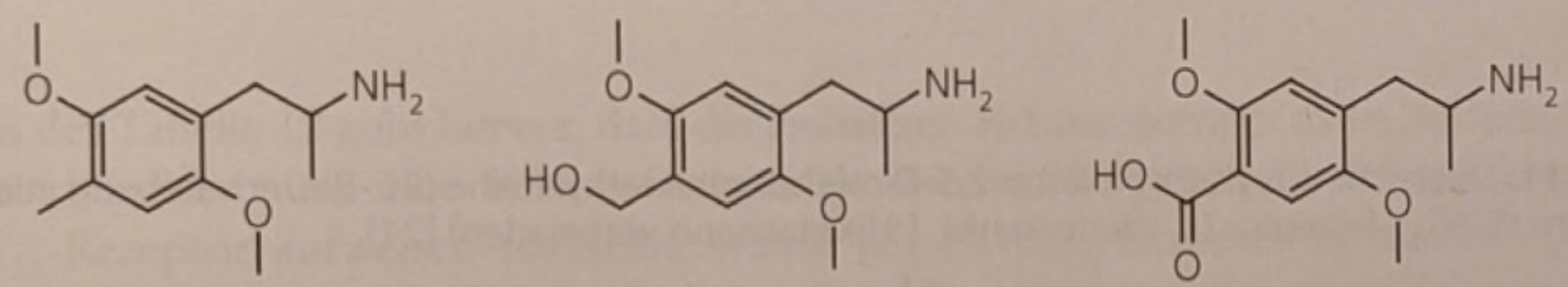
Das Derivat DON (**185**) zeigt interessanterweise trotz der polaren NO_2-Gruppe (siehe Tabelle 8) immer noch eine recht hohe Affinität zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren (Tabelle 10), was sich in der Aktivität im Menschen wiederspiegelt; 3–4.5mg sollen ausreichen, um während 8–15 Stunden einen psychoaktiven Effekt zu erzeugen [8]. Die spärlichen Angaben zur Wirkung lassen eine eher unangenehme Wirkung vermuten.



185; DON

3-4.5mg
8-15h

Das Hydroxy-DOM (**202**) sowie die Carbonsäure DOCA (**194**) wurden von *Ho* et al. hergestellt [92] und als Metaboliten (sowie deren Glucuronid- und Sulfatkonjugate) von DOM (**8**) im Urin von Ratten detektiert [93].



8

DOM

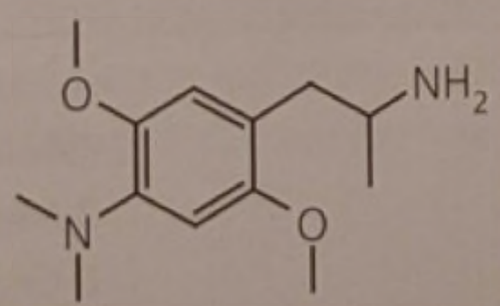
202

Hydroxy-DOM

194

DOCA

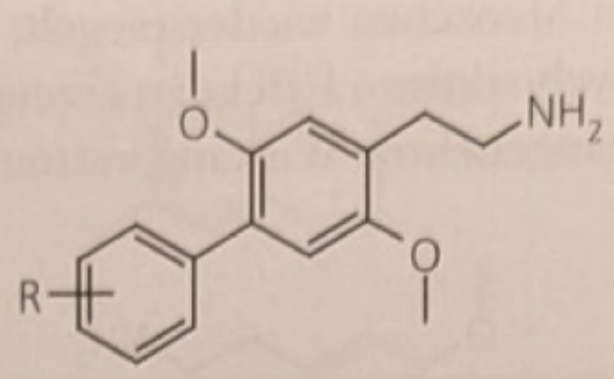
DODMeA (**203**) wurde zusammen mit anderen 4-Aminophenylalkylaminen auf die MAO-Inhibition geprüft [94].



203

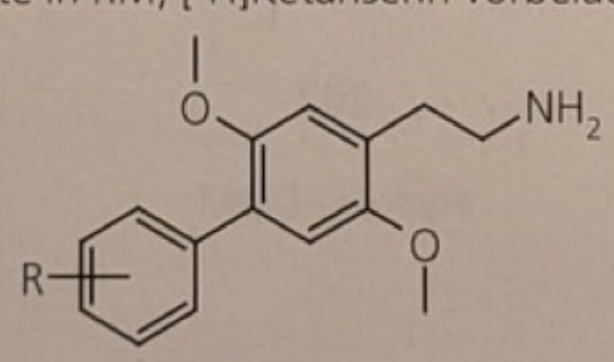
DODMeA

8.5.13. 4-Arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine (2C-BI-Derivate)



Der Name dieser Verbindungen rührt von der Biphenylstruktur her, und die im Namen erscheinenden Zahlen setzten sich in Abhängigkeit von der Syntheseplanung fort. Im Rahmen einer Struktur-Aktivitäts-Studie stellten *Trachsel* et al. 12 verschiedene 4-arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine (2C-BI-Derivate **204**-**215**) her und prüften diese auf die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten (siehe Tabelle 11) [21]. Die Verbindungen verhielten sich mit Ausnahme von 2C-BI-12 (**215**) als Antagonisten. Substanz **215** erwies sich als schwacher partieller Agonist. Bemerkenswert ist die sterische Toleranz des 5-HT_{2A}-Rezeptors in der Region, wo der 4-Substituent interagiert: Die 4'-(2-Naphthyl)-, 4'-Butyl- und 4'-Biphenylphenylderivate **208**, **212** und **214** (ein *p*-Terphenyl!) zeigen relativ hohe Affinitäten. Wie viel Größe würde die entsprechende Bindungstasche wohl noch tolerieren? Über die Wirkungen der 2C-BI-Derivate im Menschen ist bis anhin nichts bekannt.

Tabelle 11. Übersicht 4-arylsubstituierter 2,5-Dimethoxyphenethylamine (2C-BI-Derivate) und ihre Affinitäten zum r5-HT_{2A}-Rezeptor (K_i Werte in nM, [^{3}H]Ketanserin vorbeladen) [21].

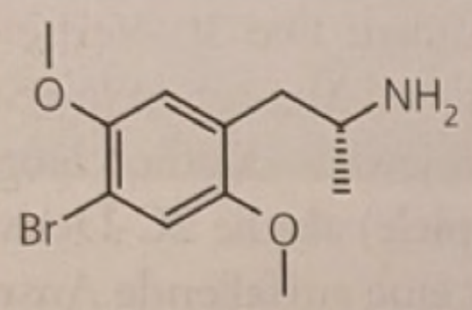


Nr.	Name	R	r5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)
204	2C-BI-1	H	778
205	2C-BI-2	2-OMe	5920
206	2C-BI-3	2-Me	1130
207	2C-BI-4	2-CF_3	590
208	2C-BI-5	NA [4-(2-naphthyl)][a)]	41
209	2C-BI-6	3-OMe	1490
210	2C-BI-7	3-NO_2	450
211	2C-BI-8	4-OMe	99
212	2C-BI-9	4-n-butyl	32
213	2C-BI-10	4-CF_3	171
214	2C-BI-11	4-Phenyl	33
215	2C-BI-12	3,4-$(OMe)_2$	87

a) Der 2-Naphthylsubstituent ist direkt am 2,5-Dimethoxyphenethylamin in der 4-Position fixiert.

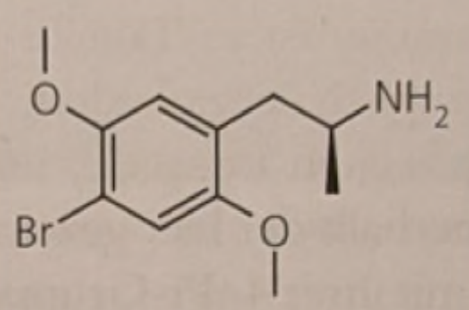
8.5.14. Die Enantioselektivität der 2,4,5-trisubstituierten α-Methylphenethylamine

Durch das Stereozentrum der α-Methylphenethylamine (Phenylisopropylamine, Amphetamine) stellt sich die Frage nach der Wirkung der einzelnen Enantiomere. Dank der optimierten asymmetrischen Synthese von *Nichols* et al. im Jahre 1973 waren die einzelnen Stereoisomere fortan zugänglich [95]. Aus Bindungsstudien [12, 43, 50, 96], Drug-Discrimination-Studien [97] und Versuchen im Menschen [8] geht eindeutig hervor, dass die jeweiligen (-)-*R*-Enantiomere von DOB (**2**) sowie DOI (**43**) die wirkungsstärkeren Enantiomere sind (Eutomere) als die (+)-*S*-Stereoisomere (Distomere). Es ist sehr wahrscheinlich, dass dies für alle am 5-HT_{2A}-Rezeptor wirkenden Phenethylaminderivate der Fall ist.



2a

(-)-*R*-DOB



2a

(+)-*S*-DOB

Aus der Tabelle 12 geht hervor, dass die jeweiligen *R*-Enantiomere nicht nur eine höhere Affinität, sondern auch eine höhere funktionale Potenz (EC_{50}) als die *S*-Enantiomere am h5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen (dasselbe wurde am r5-HT_{2A}-Rezeptor gefunden) [12, 43]. Dasselbe Verhalten konnte für die funktionelle *Efficacy* (intrinsische Aktivität) beobachtet werden (ebenfalls am r5-HT_{2A}-Rezeptor beobachtet, jedoch weniger ausgeprägt).

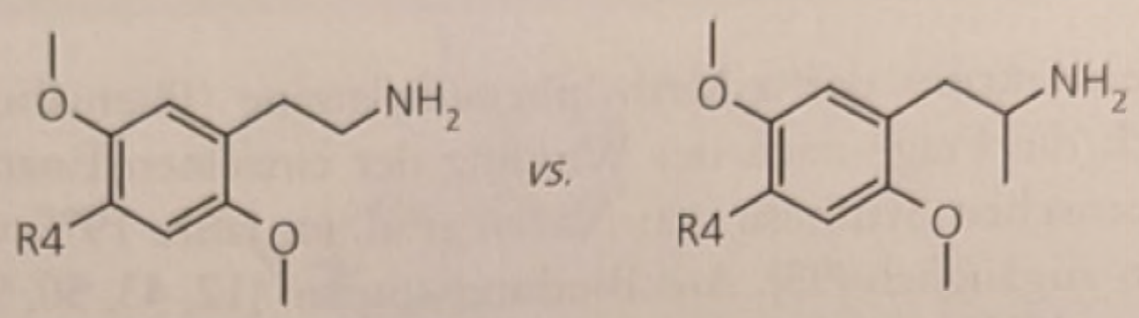
In *PiHKAL* beschreibt *Shulgin* jeweils die Wirkungen der separaten Enantiomere von DOM (**8**), DOB (**2**) und DOI (**43**) auf den Menschen, und es zeichnete sich klar ab, dass das (-)-*R*-Enantiomer hauptsächlich für die psychedelische Wirkung verantwortlich und somit etwa doppelt so potent wie das Racemat ist, wobei das (+)-*S*-Enantiomer gleichwohl auch eine Wirkung erzeugte, wenn auch viel schwächer und eher stimulierend [8].

Es sei der Hinweis gegeben, dass bei den Stimulanzien Amphetamin (Kapitel 2) sowie Methamphetamin (Kapitel 3.1.1) und auch beim Entaktogen MDMA (Kapitel 7.5.6) jeweils die (+)-*S*-Enantiomere die wirkungsstärkeren sind. Allerdings sind ihr Target keine Serotoninrezeptoren, sondern primär Monoamintransporter.

Tabelle 12. Effekt der α-Methyl-Orientierung (*R* oder *S*) verschiedener Phenylisopropylamine auf das Binden und die Aktivität am h5-HT_{2A}-Rezeptor [12, 43].

Verbindung	h5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)	EC_{50} PI Hydrolyse (nM)	Intrinsische Aktivität (% 5-HT)
(–)-*R*-DOB	0.29	6.5	79.5
(+)-*S*-DOB	1.86	25.3	50.1
(–)-*R*-DOI	0.27	4.8	59.8
(+)-*S*-DOI	0.90	14.7	38.4

8.5.15. Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate



2C-Derivate 3C-Derivate

Einen deutlichen Einfluss der α-Methylgruppe konnte zunächst bei den für einen psychoaktiven Effekt erforderlichen Dosierungen sowie den Wirkzeiten festgestellt werden [8]. Der Vergleich der jeweiligen 2C- (Phenethylamine) mit ihren 3C-Analogen (α-Methylphenethylamine) ist in Tabelle 13 aufgeführt: Die 3C-Verbindungen sind jeweils deutlich potenter bezüglich der erforderlichen Dosis im Menschen (im Schnitt rund achtmal, innerhalb der hier gezeigten Beispiele) und wirken jeweils deutlich länger (im Schnitt rund doppelt so lange, innerhalb der hier gezeigten Beispiele) als die 2C-Derivate. Das Paar 2C-IP (**12**) und DOIP (**13**) mit ihrer 4-*i*Pr-Gruppe scheint eine auffallende Ausnahme zu sein (nicht in Tabelle 13 enthalten, siehe dazu Kapitel 8.5.3 und 8.5.4). Verdeutlicht wird dies mit den beiden folgenden Abb. 12 und 13.

Es gibt verschiedene Ansätze, um diesen Sachverhalt zu erklären. Die auftretenden Unterschiede *in vivo* können einerseits aufgrund erhöhter metabolischer Stabilität [2, 14] und erhöhter Lipophilie [15] erfolgen. Bereits Anfang der 1990er Jahre konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit einer α-Methylgruppe nahezu keinen Effekt auf die 5-$HT_{2A/C}$ Affinität hat, und dass Phenethylamine (2C) in etwa dieselbe Affinität haben wie ihre racemischen

Tabelle 13. Vergleich verschiedener 4-substituierter 2,5-Dimethoxyphenylethylamine (2C Derivate) und 2,5-Dimethoxyphenylisopropylamine (3C-Derivate) bezüglich ihrer Humandosis und Wirkdauer. Es wurden mittlere Dosierungen und mittlere Wirkzeiten verwendet (Durchschnitt aus dem größten und kleinsten Wert; aus [8]).

4-Substituent	Humandosis, in mg:		Wirkdauer, in h:		Verhältnis	
	2C	3C	2C	3C	Dosis 2C/3C	Dauer 3C/2C
Cl	30	2.25	6	18	13.3	3.0
Br	18.5	2	6	24	9.3	4.0
I	18	2	8	23	9.0	2.9
Me	40	6.5	5	17	6.2	3.4
Et	18.5	4	10	17	4.6	1.7
Pr	8	3.75	13	25	2.1	1.9
MeS	80	7.5	4	7	10.7	1.8
EtS	18	6	7	12	3.0	1.7
PrS	20	5.5	11.5	22.5	3.6	2.0
iPrS	14	9.5	15	16	1.5	1.1
O_2N	125	3.75	5	11.5	33.3	2.3

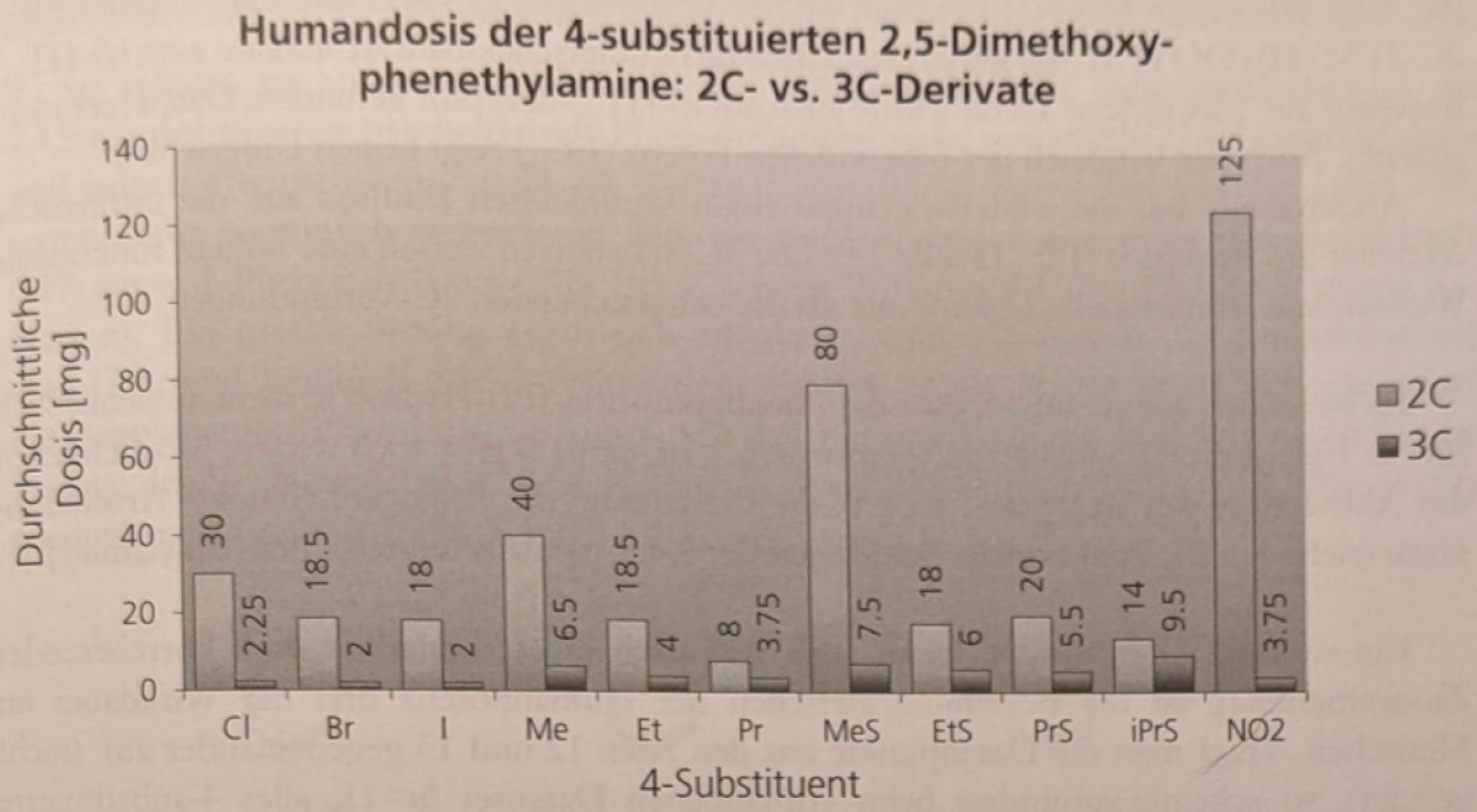


Abb. 12. Veranschaulichung des Einflusses einer α-Methylgruppe in 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenethylaminen auf die Dosierung im Menschen, mit Variation des 4-Substituenten. Werte aus [8].

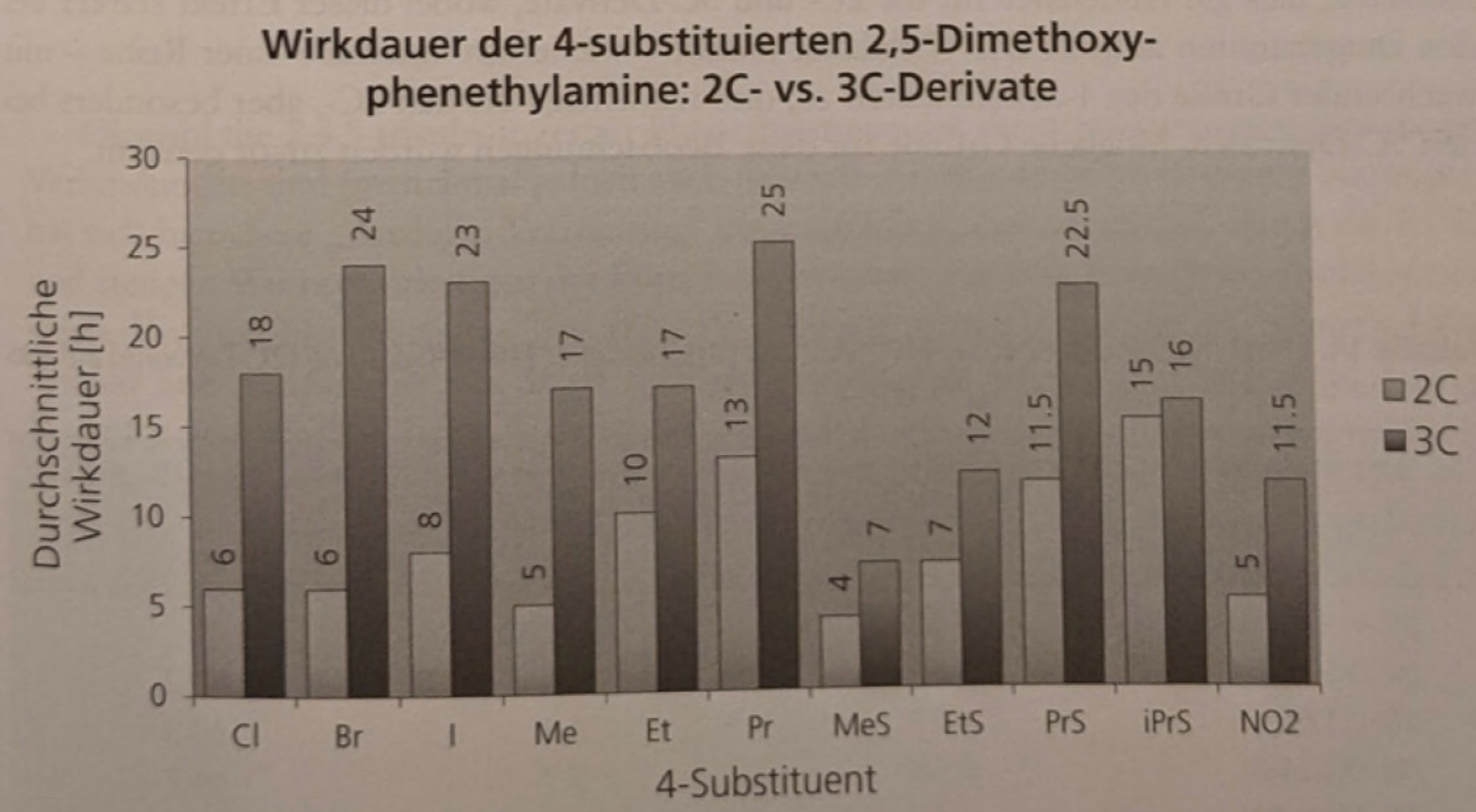


Abb. 13. Veranschaulichung des Einflusses einer α-Methylgruppe in 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenethylaminen auf die Wirkdauer des psychoaktiven Effekts im Menschen, mit Variation des 4-Substituenten. Werte aus [8].

α-Methyl-Gegenspieler (3C; Amphetamine) [2, 11]. Dies wurde später mehrfach bestätigt (z. B. [10, 12]). Wie in der Tabelle 14 gezeigt, weisen die jeweiligen 2C/3C-Paare mit Ausnahme von 2C-TFM (**41**)/DOTFM (**42**) jeweils statistisch nicht unterscheidbare Affinitäten zum h5-HT_{2A}-Rezeptor auf (der gleiche Trend wurde auch am r5-HT_{2A}-Rezeptor gefunden; Daten hier nicht gezeigt). Auch der Vergleich der funktionellen Potenz (EC_{50}) zeigt keinen Unterschied.

Andererseits hat die α-Methylgruppe einen signifikanten Einfluss auf die intrinsische Aktivität am Rezeptor [12] (Tabelle 14): Die 3C-Substanzen weisen eine höhere funktionale Wirksamkeit (funktionelle *Efficacy*) auf als die entsprechenden 2C-Verbindungen.

Es ist jedoch anzunehmen, dass die Phosphoinositid-(PI)-Hydrolyse nicht ausschließlich für die *Efficacy* dieser Substanzen verantwortlich ist, denn es gibt noch weitere Möglichkeiten der Aktivierung des Rezeptors, so z. B. die Freisetzung des Endocannabinoids Arachidonsäure (siehe 8.5.20, Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine).

Ein weiterer interessanter, wenn auch statistisch nicht sonderlich stark korrelierender Zusammenhang ist die Beziehung zwischen der Humanpotenz und der Wirkdauer im Menschen. Trägt man die Datenpunkte aus den Abb. 12 und 13 gegeneinander auf (nicht gezeigt), so scheint, zumindest beim vorhandenen Datenset (n=11, alles 4-substituierte 2,5-Dimethoxyderivate!), dass tendenziell potente Substanzen lange wirken und weniger potente weniger lange. Durch Veränderung der metabolischen Stabilität eines potenten Derivats könnte diesem Trend engegengewirkt werden, und dies scheint beispielsweise bei der Verbindung DOYN (**33**, 2–6mg, 10–15h) der Fall zu sein (siehe Kapitel 8.5.4).

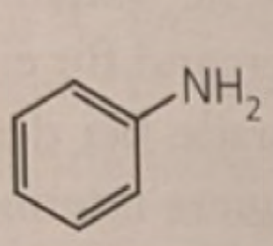
Beim Betrachten der Abb. 12 und 13 fallen weitere Tendenzen auf. So scheint, je langkettiger/größer der 4-Substituent *innerhalb einer Reihe* (4-Halogen, 4-Alkyl oder 4-Alkylthio) ist, desto mehr gleichen sich die Dosierungen der 2C- an die der 3C-Derivate an. Weiter scheint – innerhalb der jeweiligen Reihen – je größer der 4-Substituent, desto potenter die Substanz; dies gilt tendenziell für die 2C- und 3C-Derivate, wobei dieser Effekt stärker bei den erstgenannten auftritt. Die Wirkdauer nimmt – wiederum innerhalb einer Reihe – mit wachsender Größe des 4-Substituenten zu, dies tendenziell bei den 2C-, aber besonders bei den 3C-Derivaten. Mögliche Gründe für diese Beobachtungen wurden zuvor genannt.

Tabelle 14. Effekt der (racemischen) α-Methylierung verschiedener Phenethylamine (2C-Derivate) auf das Binden und die Aktivität am h5-HT_{2A}-Rezeptor [12, 43].

Verbindung	h5-HT_{2A} K_i [^{125}I]DOI (nM)	EC_{50} PI Hydrolyse (nM)	Intrinsische Aktivität (% 5-HT)
2C-B (**6**)	0.89	18.2	40
(±)-DOB (**2**)	0.68	17.4	70.2
2C-I (**179**)	0.73	9.8	30.3
(±)-DOI (**43**)	0.64	9.7	49.7
2C-TFM (**41**)	0.69	7.7	25.7
(±)-DOTFM (**42**)	0.46	10.1	50.1
2C-T-2 (**125**)	0.78	14.4	43.5
(±)-ALEPH-2 (**169**)	0.70	13.1	57

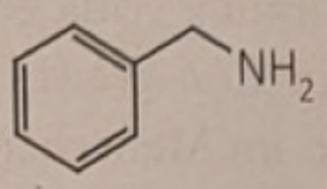
8.5.16. Und die 1C-Derivate? 2,4,5-trisubstituierte Benzylamine

So seltsam es klingen mag, bis ins Jahr 2008 wurden die Benzylaminanaloga der 2,4,5-trisubstituierten psychoaktiven Phenethylamine nicht untersucht. Die Gründe dafür sind jedoch offensichtlich. Bereits die frühen Arbeiten von *Barger* und *Dale* im Jahre 1910 waren dafür vermutlich wegweisend [98]. Sie zeigten, dass Anilin (**216**) und Benzylamin (**217**) sowie 1-Phenylethylamin (**218**) frei von einer Wirkung auf den Blutdruck waren (i.v.; Katzen). Ein großer Sprung ergab sich allerdings beim Verlängern der Seitenkette auf zwei C-Atome, wodurch man 2-Phenylethylamin (**64**) erhält. Später zeigte sich, dass auch das Amphetamin (Phenylisopropylamin, **65**) den Blutdruck zu erhöhen vermag (selbst bei Passage des Verdauungstrakts, siehe Kapitel 2). Das 3-Phenylpropylamin (**219**) hingegen ist wiederum wirkungslos (siehe Kapitel 3.10).



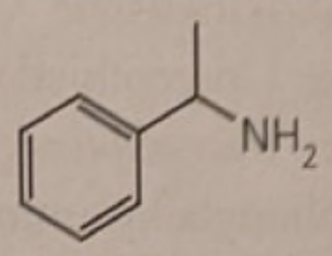
216

Anilin



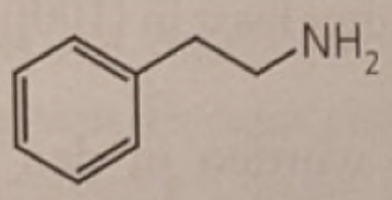
217

Benzylamin



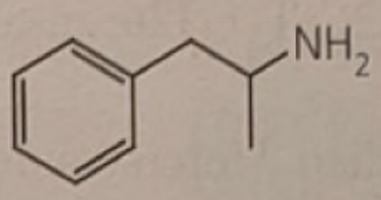
218

1-Phenylethylamin



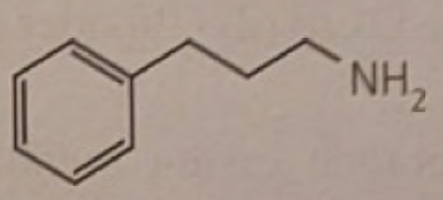
64

2-Phenylethylamin



65

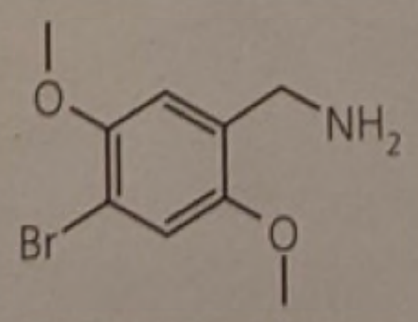
Amphetamin



219

3-Phenylpropylamin

Obwohl die 2,4,5-trisubstituierten Phenethylamine mit ihren Substituenten ganz andere Verbindungen sind (manchmal jedoch auch deutlich den Blutdruck zu tangieren vermögen), hat sich hier diese „Analogie-Vermutung" eingeschlichen, dies vermutlich durch die frühen und stetigen Wechselwirkungen der Forschungsresultate aus dem Bereich der Amphetamin- sowie Psychedelikaforschung. Um diese Vermutung zumindest etwas zu belegen, haben *Trachsel* und *Enzensperger* das 1C-B (**220**) hergestellt und auf die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor geprüft [99]. Erste Radioligandbindungsstudien (*primary screening*) deuten auf eine tiefe Affinität hin. Weder mit 22+16mg oral, noch mit 5+5mg sublingual konnte von 1C-B (**220**) eine Wirkung festgestellt werden. Die 4C-Derivate sind im Kapitel 8.5.24 beschrieben.



220

1C-B

8.5.17. Metabolismus der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine

Im Gegensatz zu dem entaktogenen Phenylalkylamin MDMA, das den Zugang zu klinischen Studien geschafft hat (siehe Kapitel 7.5.6.8), liegen zum Metabolismus der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine relativ wenig Daten vor, und Untersuchungen am Menschen wurden bisher nur wenige getätigt.

Man findet beispielsweise Daten aus *In-vitro*-Versuchen mit mikrosomalen Inkubationen (z.B. CYP und MAO) sowie aus *In-vivo*-Experimenten mit Ratten und Kaninchen und in letzter Zeit mit Menschen. Es ist wichtig zu verstehen, wie diese Moleküle vom menschlichen Körper behandelt werden, was ihre Metaboliten sind und wie diese wiederum mit dem Körper interagieren. Es ist wünschenswert, abschätzen zu können, ob Risiken durch Drug-Drug-Interaktionen oder durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe vorliegen könnten. Zudem können pharmakokinetische Variationen durch pharmakogenetische Variabilität vorliegen. Es können starke Unterschiede in der Wirkung vorliegen, wenn jemand für einen Wirkstoff ein so genannter *Poor-metabolizer* oder ein *Rich-metabolizer* ist. Gerade bei den 4-alkylierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen werden im Menschen ausgeprägtere interindividuelle Unterschiede der benötigten Dosierung beobachtet (siehe Kapitel 8.5.3 und 8.5.4).

Für die klinische sowie forensische Toxikologie sind Kenntnisse über das Verhalten dieser Substanzen wichtig, um zu wissen, nach welchen potenziellen Metaboliten im Falle einer vorliegenden Vergiftung oder Überdosierung zu suchen ist. Es sind fatale Vergiftungen mit beispielsweise DOB (**2**) [79] oder auch 2C-T-7 (**126**; zusammengefasst in [100]) dokumentiert.

Die vermutlich ersten metabolischen Untersuchungen wurden in den 1970er Jahren mit der Substanz DOM (**8**) getätigt, infolge ihres Auftretens auf dem Schwarzmarkt in Kalifornien, USA. Diese metabolischen Studien an Ratten [93, 101] sowie Kaninchen [102-105] zeigten, dass DOM (**8**) hauptsächlich an der 4-Methylgruppe hydroxyliert wird, dann teilweise gefolgt von einer Konjugation oder Oxidation zur Carbonsäure, einer Deaminierung zu den entsprechenden Ketonen, teilweise gefolgt von der Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen, *O*-Demethylierung und Kombination dieser Schritte (Abb. 14, zusammengefasst in [106]).

Der Metabolismus von DOM (**8**) und diversen anderen 3C-Derivaten wurde in den letzten Jahren durch die Gruppe von *Maurer* intensiv durch Analyse von Rattenurin untersucht.

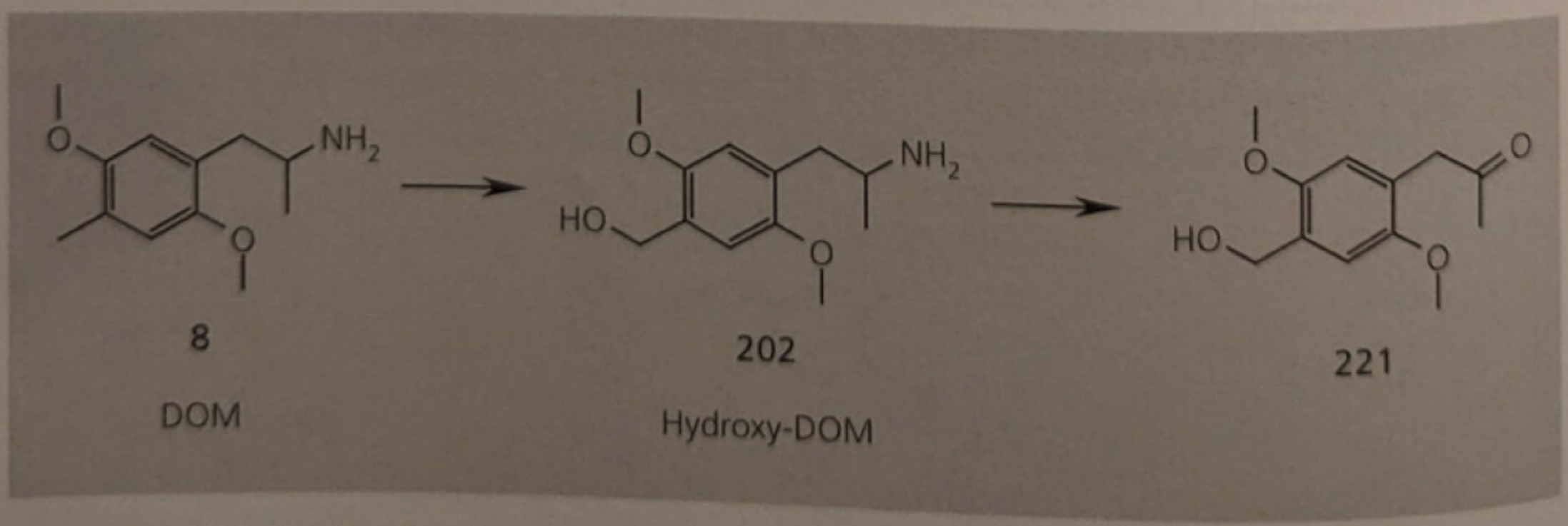


Abb. 14. Teilschritte des Metabolismus von DOM (8) in Ratten und Kaninchen [106].

Im Gegensatz zu anderen 2,4,5-trisubstituierten Phenylisopropylaminen wie DOC (**182**) [107], DOB (**2**) [108] oder DOI (**43**) [109] war bei DOM (**8**) nicht die *O*-Demethylierung der Hauptschritt, sondern die Hydroxylierung der 4-Methylgruppe [106].

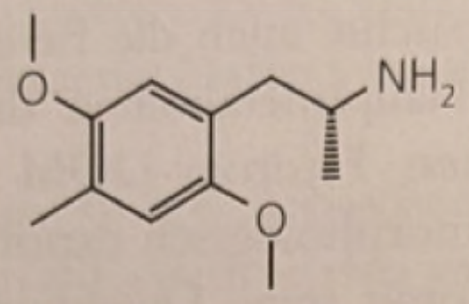
Die Gruppe von *Maurer* untersuchte auch die Beteiligung der Cytochrom P450-(CYP)-Isoenzyme an der Bildung der Hauptmetaboliten diverser 3C-Derivate [106, 110]. Für die Bildung des Hauptmetaboliten Hydroxy-DOM (**202**) war ausschließlich CYP2D6 verantwortlich. Da CYP2D6 polymorphologisch exprimiert wird, könnte die Bildung dieses Metaboliten stark variieren und somit seine Detektion im Urin erschweren, so dass nach DOM (**8**) selbst und/oder nach anderen Metaboliten gesucht werden müsste. Das Isoenzym CYP2D6 war das einzige der geprüften Cytochrome, das an der *O*-Demethylierung anderer 4-substituierter 2,5-Dimethoxamphetamine wie DOC (**182**), DOB (**2**), DOI (**43**) und TMA-2 (**66**) beteiligt war (Mikrosomen aus Insektenzellen, heterogen human-CYP exprimierend), wobei bei diesen 3C-Derivaten im Kontrast zu DOM (**8**) (Hydroxylierung der 4-Methylgruppe) hauptsächlich eine *O*-Demethylierung erfolgte [110]. Alle geprüften Substanzen erwiesen sich als nichtmechanismusbasierende kompetitive Inhibitoren von CYP2D6.

Über die mögliche pharmakologische Wirkung der *O*-Demethylierungsprodukte von DOM (**8**) berichteten *Eckler* et al. [111]. Die Wirkungen von DOM (**8**) entfalten sich im Menschen erst 60–90min nach Einnahme (siehe dazu Problematik der Überdosierung im Kapitel 8.5.4). Auch in Studien mit substanzinduzierter Stimuluskontrolle an Ratten wurde festgestellt, dass die stabilsten LSD-artigen Stimuluseffekte mit (-)-*R*-DOM (**8a**) bei einer Vorbehandlung von 1h oder mehr erfolgen. Dementsprechend wurde eine 75minütige Vorbehandlung angewendet, wenn (-)-*R*-DOM (**8a**) als Training Drug diente (zusammengefasst in [111]). Im Gegensatz zu (-)-*R*-DOM (**8a**) sind die maximalen Stimuluseffekte bei LSD und Mescalin bereits nach 15 Min vorhanden. Dieses verspätete Eintreten der maximalen Stimuluseffekte von (-)-*R*-DOM (**8a**) können nicht mit einer verspäteten Aufnahme ins Gehirn erklärt werden, denn maximale Konzentrationen von (-)-*R*-DOM (**8a**) im Gehirn wurden bereits 15–30min nach Verabreichung festgestellt [112]. Diese Diskrepanz veranlasste *Eckler* et al., Metaboliten von (-)-*R*-DOM (**8a**) auf ihre Aktivität zu untersuchen [111]. Tragen Metaboliten aktiv zum gesamten Wirkprofil bei, so wird es umso schwieriger, von den pharmakologischen Daten einer Muttersubstanz auf dessen Wirkung zu schließen.

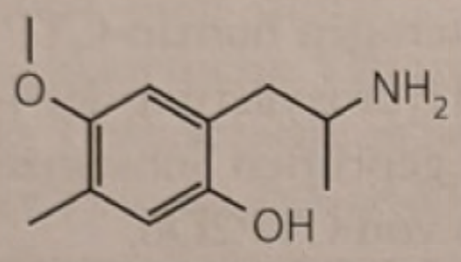
Sie zeigten für die in homogenisierter Kaninchenleber identifizierten Metaboliten [104] 2-DM-DOM (**222**) und 5-DM-DOM (**223**) mittels Drug-Discrimination-Studien eine Substitution in LSD-trainierten Ratten, wobei 5-DM-DOM (**223**) leicht potenter war [111]. Im Vergleich zu (-)-*R*-DOM (**8a**) [113] waren jodoch beide deutlich weniger potent. Beide Metaboliten 5-DM-DOM (**223**) und 2-DM-DOM (**222**) zeigten die stärksten LSD-artigen Stimuluseffekte nach 75min Vorbehandlung und nicht nach 15min, wie dies bei LSD beobachtet wurde.

Man könnte für diese Metaboliten einen schnelleren maximalen Stimuluseffekt erwarten, da sie bei Verabreichung bereits vorliegen (bei (-)-*R*-DOM (**8a**) müssen sie zuerst gebildet werden). Jedoch ist durch ihre erhöhte Polarität eine erschwerte Überwindung der Blut-Hirn-Schranke denkbar. Die Studien zeigten schließlich, dass nicht einstimmig verworfen oder akzeptiert werden kann, dass aktive Metaboliten eine volle Erklärung für die beobachtete Diskrepanz zwischen Hirnkonzentration und maximalen Stimuluseffekten von (-)-*R*-DOM (**8a**) liefern.

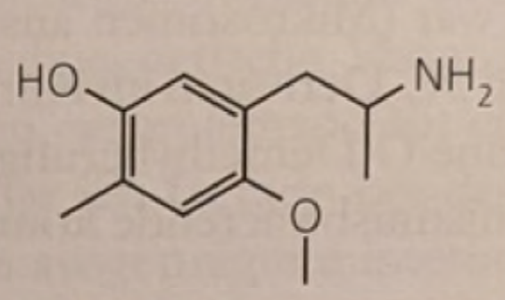
Es wurden für 5-DM-DOM (**223**) leicht höhere Affinitäten als für 2-DM-DOM (**222**) zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren gemessen, jedoch waren diese tiefer als für (-)-*R*-DOM (**8a**) [111].



8a (-)-*R*-DOM)
K_i h5-HT_{2A} = 120nM ([^{3}H]Ketanserin)
Ki h5-HT_{2C} = nicht bestimmt



222 (2-DM-DOM)
K_i h5-HT_{2A} = 589nM ([^{3}H]Ketanserin)
K_i h5-HT_{2C} = 770nM ([^{3}H]Mesulergin)



223 (5-DM-DOM)
K_i h5-HT_{2A} = 210nM ([^{3}H]Ketanserin)
K_i h5-HT_{2C} = 500nM ([^{3}H]Mesulergin)

Auch einige der 2C-Verbindungen wurden auf ihren Metabolismus geprüft. Kürzlich erschienene Studien über den Metabolismus der 2C-Derivate wurden hauptsächlich in Ratten, jedoch auch in Mäusen und im Menschen (2C-B (**6**)), sowie mit Hepatocyten verschiedener Spezies durchgeführt (zusammengefasst in [100]).

Studien an einem Rattenmodell (Ausscheidungen im Urin) mit 2C-Verbindungen zeigten als Hauptschritte des Phase-I-Metabolismus hauptsächlich die Deaminierung und *O*-Demethylierung (zusammengefasst in [100]). Dies konnte beispielsweise für 2C-D (**7**) [114], 2C-E (**9**) [115], 2C-B (**6**) [116], 2C-I (**179**) [117] und 2C-T-2 (**125**) [67] gezeigt werden. Weiter wurde eine Hydroxylierung der 4-Me- oder der 4-Et-Gruppe von 2C-D (**7**) [114] respektive 2C-E (**9**) [115] beobachtet. Bei den 4-Alkylthioderivaten 2C-T-2 (**125**) und 2C-T-7 (**126**) konnte zudem eine Sulfoxidation oder Sulfonierung sowie eine Hydroxylierung der *S*-Alkylkette und eine *S*-Dealkylierung beobachtet werden [66, 67]. Im Gegensatz zu 2C-T-2 (**125**) konnte bei 2C-T-7 (**126**) weder eine *O*-Demethylierung noch eine *N*-Acetylierung der Hauptsubstanz beobachtet werden [66].

Schließlich prüften *Theobald* und *Maurer* die Involvierung von humanen Cytochromen und Monoaminoxidase (MAO) bei diesen Schritten. Für alle geprüften Substanzen (2C-B (**6**), 2C-I (**179**), 2C-D (**7**), 2C-E (**9**), 2C-T-2 (**125**), 2C-T-7 (**126**)), waren hauptsächlich die Enzyme MAO-A und MAO-B für die Deaminierung verantwortlich. Für 2C-D (**7**), 2C-E (**9**), 2C-T-2 (**125**), 2C-T-7 (**126**) war auch CYP2D6 an der Deaminierung beteiligt, jedoch nur in sehr kleinem Ausmaß. Dadurch, dass die MAO-A und MAO-B hauptsächlich in den metabolischen Pfaden der 2C-Derivate verantwortlich sind, könnten die 2C-Verbindungen empfindlich für Drug-Drug-Interaktionen mit MAO-Hemmern sein, so dass durch gleichzeitige Einnahme erhöhte Plasmawerte und toxische Nebenwirkungen auftreten könnten.

8.5.18. Psychedelika des Phenethylamintyps: Was sind ihre strukturellen Anforderungen?

Hunderte Phenethylamine sind bekannt, und ein beachtlicher Teil davon zeigt psychoaktive Wirkungen. Es stellt sich natürlich die Frage, ob es eine Möglichkeit gibt, eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu zeigen und mit einem Modell oder einer Korrelation schließlich Vorhersagen treffen zu können. Es wurden viele solche Versuche unternommen. Dabei bedienten sich diese verschiedener beschreibender Parameter. Einfache Modelle wie der log *P* (Lipophilie, siehe Kapitel 8.5.19) [23], Hyperthermie in Kaninchen [24] oder komplizierte Modelle, die elektronisch errechnete Parameter der Moleküle verwenden [118-121] konnten innerhalb einer bestimmten Gruppe von Molekülen relativ genau eine Korrelation zwischen der Dosis im Menschen und der Struktur zeigen.

Wir können verschiedene Deskriptoren betrachten und gegeneinander auftragen. Da die endogene Wirkung, die ein Individuum letztendlich erfährt, aus einer Vielzahl von biologischen Prozessen entsteht, ist es dennoch sehr schwierig zu erklären, ob und weshalb eine bestimmte Substanz genau so wirkt. Gerade auch der Übergang von Agonismus zu Antagonismus oder die funktionelle Selektivität ist schwierig vorherzusagen. Es ist möglicherweise ein „goldener Schnitt", die optimale Summe verschiedener Eigenheiten, die zu beispielsweise visuellen Veränderungen führt. Während manche Phenethylamine lediglich berauschen oder sedieren, ohne dabei Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung zu bewirken, vermögen andere fraktalartige Muster und Linien bei geschlossenen Augen zu erzeugen oder bringen Muster und Bewegungen bei offenen Augen zum Vorschein. Es sollen bei dieser Gelegenheit die im Zusammenhang mit psychedelischen Wirkungen stehenden Begriffe kurz definiert werden [8]:

Unter *Imagery* oder *Closed Eye Imagery* versteht man Erscheinungen wie Fraktale, Linien oder Muster, die beim Öffnen der Augen wieder verschwinden. Die sogenannten *Visuals* bezeichnen mit offenen Augen wahrnehmbare visuelle Veränderungen oder Bilder. Dies können typischerweise Muster oder Bewegungen sein. Der Term *Fantasy* bezeichnet in diesem Zusammenhang den Zustand, wenn jemand mit geschlossenen Augen glaubt, er sei in einer anderen Welt (typischerweise Landschaften), bis er wieder die Augen öffnet. Wenn mit diesem Zustand gekoppelt eine Art Schlaf oder ein Nickerchen auftritt, spricht man von hypnagogen Bildern oder *Hypnagogie*. Es werden vereinfachend auch die beiden Begriffe *Open Eye Visuals (OEV)* und *Closed Eye Visuals (CEV)* verwendet.

Der Begriff *Halluzinogen* im Zusammenhang mit Phenylalkylaminen ist eigentlich unpräzise und irreführend, da die Phenylalkylamine äußerst selten echte Halluzinationen zu erzeugen vermögen, man spricht besser von Pseudohalluzinationen. Von echten Halluzinationen spricht man, wenn der Betroffene die ihm erscheinenden (z. B. visuellen, akustischen, olfaktorischen) Phänomene nicht mehr von der Realität zu unterscheiden vermag, oder er sich nicht mehr bewusst ist, dass diese Effekte durch eine Substanz verursacht sind. Da dies bei der Einnahme von Phenylalkylaminen äußerst selten vorkommt, und lange nicht alle Derivate des Phenylalkylamintyps die eben beschriebenen Phänomene aufkommen lassen, vermeidet man besser den Begriff Halluzinogen. Man sollte sich insbesondere bei den aktiven 2,4,5-, 2,4,6- und 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen auf den Begriff *Psychedelika* einigen. Psychedelika können *Imagery*, *Visuals*, oder *Fantasy* oder eine Kombination davon oder einfach nur die physische und psychische Wahrnehmung und die Gedankenwelt vor-

übergehend beeinflussen und verändern. *Humphry Osmond* prägte in den 1950er Jahren das Wort „psychedelisch" und meinte damit „die Seele hervorbringend oder manifestierend" (siehe auch den Abschnitt Populäre Katalyse im Kapitel 8.4.1.4). Der Begriff wird auch mit „bewusstseinserweiternd" oder „bewusstseinsverändernd" gleichgesetzt. Substanzen wie Amphetamin (Kapitel 2) sind reine Stimulanzien, und MDMA zählt zu den Entaktogenen (Kapitel 7.5.6.7), sie haben allesamt andere neuronale Wirkmechanismen.

Bis heute ist es nicht möglich, diese feinen, aber ausgeprägten Unterschiede der Psychedelika mit physikochemischen Eigenschaften oder den involvierten pharmakologischen Prozessen eines Moleküls in Relation zu bringen. Ändert nicht nur die Natur eines Substituenten, sondern auch noch dessen Position (z. B. von einem 2,4,5- hin zu einem 3,4,5-Muster), dann wird die Sache noch komplexer, da wiederum andere Bindungsmodi zu den Rezeptoren ins Spiel kommen.

Um zu verstehen, wie Psychedelika des Phenethylamintyps auf molekularem Level wirken, benötigt man auch ein Verständnis davon, wie diese Moleküle an den Rezeptor binden und welchen aktivierten Zustand sie stabilisieren. Wie wird das Signal zur Rezeptoraktivierung an intrazelluläre Effektoren weitergegeben, welche *Second-messenger*-Pathways werden durch Rezeptoraktivierung beeinflusst, und welche relative Mengen sowie die funktionelle Signifikanz der entstehenden *Second-messenger*-Moleküle kommen ins Spiel (siehe 8.5.20, Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine).

Kleinste strukturelle Änderungen können das finale Wirkbild massiv verschieben. Hinzu kommt die persönliche Suszeptibilität, das physiologische und psychologische Reagieren eines Indivuums auf eine Substanz. Diese Reaktion kann sehr unterschiedlich sein, und selbst in demselben Individuum kann dieselbe Substanz zweimal eine unterschiedliche Wirkung erzeugen, da nebst rein biologischen Prozessen die gegenwärtige mentale Verfassung entscheidend zum Wirkungsverlauf beiträgt.

Man weiß zwar heute, welche strukturellen Gegebenheiten herrschen müssen, um Substanzen mit einer bewusstseinserweiternden, psychedelischen Wirkung zu erhalten (siehe dazu Kapitel 8, 8.4.12 sowie 8.5.29). Der typische Wirkcharakter auf die Psyche und die Wahrnehmung lässt sich letztlich aber nur durch *ein* Experiment in Erfahrung bringen: die Prüfung im Menschen selbst.

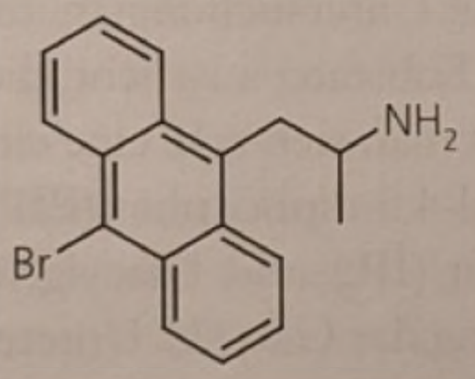
8.5.19. Lipophilie und Bindungseigenschaften der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine am 5-HT_{2A}-Rezeptor

Innerhalb einer Serie von psychedelisch wirksamen Phenylalkylaminen konnte 1975 von *Barfknecht* und *Nichols* ein parabolischer Zusammenhang zwischen log *P* und log human-*In-vivo*-Potenz gezeigt werden [23] (log *P* ist der logarithmische Wert des Verteilungskoeffizienten resp. des Verhältnisses der Konzentrationen einer bestimmten Substanz in Octanol und Wasser), mit einem optimalen log *P* von 3.14 (zusammengefasst in [122]). Wenn der 4-Substituent in 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetaminen zu stark verlängert wurde, erfolgten zugleich eine Zunahme der Lipophilie sowie eine Senkung der Aktivität. Durch Resultate einer Studie über die Aktivität von Phenethylaminen bei der Stimulierung von Serotoninrezeptoren spe-

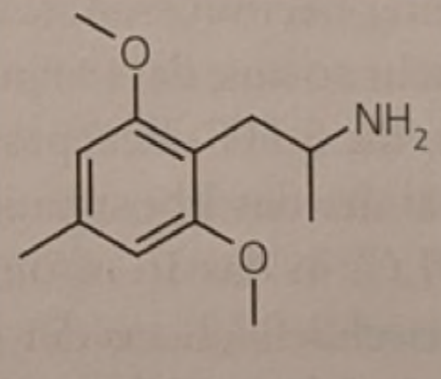
kulierten *Nichols* et al. zwei Jahre später, dass die Abnahme der Potenz im Menschen eher mit der Zunahme der Größe des 4-Substituenten als mit der Erhöhung der Lipophilie erfolgt [22]. Später zeigten *Seggel* et al., dass die Rezeptoraffinität durch höhere 4-Alkylsubstituenten in 4-substituierten 2,5-Dimethoxyamphetaminen erhalten bleibt, diese Substanzen jedoch keine *Efficacy* aufweisen und sich somit als Antagonisten verhalten [36].

Im Jahre 2008 präsentierten *Parker*, *Kurrasch* und *Nichols* für *Agonisten* den linearen Zusammenhang zwischen der log *In-vitro*-Affinität und Lipophilie [122] (IAM.PC α, bestimmt durch Chromatografie mit ***I**mmobilized **A**rtificial **M**embrane Column Containing **P**hosphatidyl**c**holine Head Groups*), die gut mit den Octanol-Wasser-Koeffizienten log *P* korreliert [123]: Die Datenpunkte der als Agonisten klassifizierten Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors lagen nahezu auf einer geraden Linie (r^2=0.92). Alle Antagonisten und partiellen Agonisten lagen entfernt dieser Linie; jeder Antagonist mit vergleichbarer Affinität eines Agonisten ist lipophiler. Antagonisten müssen demnach eine höhere Lipophilie als Agonisten aufweisen, um vergleichbare Affinitäten zu erreichen. Dies wurde mit den beiden Substanzen DOB-ANTH (**224**) und Ψ-DOM (**225**) veranschaulicht: Sie weisen eine nahezu identische Affinität auf ([^{3}H]Ketanserin markierter 5-HT_{2A}-Rezeptor, Frontalkortex Ratte), jedoch unterscheidet sich ihre Lipophilie um rund 2.5 log-Einheiten [122].

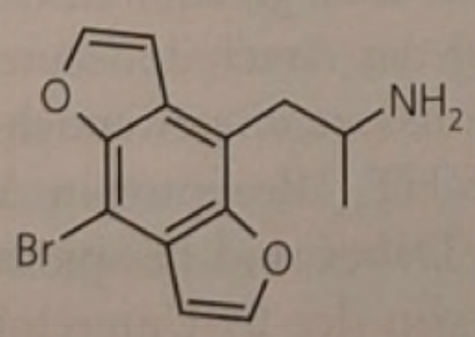
Jedoch ist nicht jeder Antagonist automatisch lipophiler als ein Agonist. Veranschaulichen lässt sich die mit den beiden Substanzen DOB-DFLY (**226**) *vs.* BDFA (**227**) ([^{3}H]MDL 100,907 markierter 5-HT_{2A}-Rezeptor, Frontalkortex Ratte) [122].



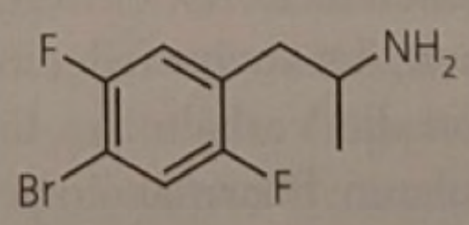
224; DOB-ANTH
Antagonist
K_i = 313nM
Lipophilie (IAM.PC α): 80.076



225; Ψ-DOM
Agonist
K_i = 351nM
Lipophilie (IAM.PC α): 0.312



226; DOB-DFLY
Agonist
K_i = 0.23nM
Lipophilie (IAM.PC α): 5.188



227; BDFA
Antagonist
K_i = 2505nM
Lipophilie (IAM.PC α): 0.808

Der Agonist DOB-DFLY (**226**, Kapitel 8.5.27.2) ist ein extrem potenter, *in vivo* aktiver Agonist mit einem (aus IAM.PC α) berechneten [123] log *P* = 4.09, der eine Lipophilie hat, die weit über dem früher postulierten Optimum von 3.14 liegt (zusammengefasst in [122]).

Die ausgeprägte Korrelation zwischen der Lipophilie und der Bindungsaffinität für Agonisten konnte schließlich zur Vorhersage respektive als Indikator der Aktivität Agonist *vs.* Antagonist genutzt werden [122]. Der Nutzen besteht darin, dass bei *High-Throughput-Screenings* (HTS), wo die funktionelle Aktivität von 5-HT_{2A}-Liganden nicht bestimmt werden kann, mit dieser Methode Agonisten von Antagonisten unterschieden werden können (wenn ein Prüfligand stark von dieser Korrelation abweicht respektive für seine Affinität zu lipophil ist, dann ist er mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Antagonist).

8.5.20. Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine

Die Fähigkeit von Liganden, nach deren Binden an einen Rezeptor bevorzugt einen von mehreren möglichen Signaltransduktionswegen aktivieren zu können, nennt man funktionelle Selektivität. Die Aktivierung im Falle des 5-HT_{2A}-Rezeptors ermöglicht es, eine Vielfalt von Mediatoren aktiv werden zu lassen, was aus der Kopplung zu unterschiedlichen G-Proteinen resultiert [124, 125]: Je nach Agonist kann die Bindung eines heterotrimeren G-Proteins mit einer Gαq/11, einer Gα12/13 und einer Gαi/o Untereinheit an die Unterseite des Rezeptors koppeln und entsprechende Signaltransduktionskaskaden in Gang bringen. Um die funktionelle Selektivität zu untersuchen, werden also unterschiedliche funktionelle Assays durchgeführt. Da die Signaltransduktionskaskaden sehr komplex sind und sich teilweise sogar gegenseitig beeinflussen, sind einfache Untersuchungsmethoden oft schwer zu finden. Die Praxis sieht so aus, dass man sich eine Substanz aussucht, die sich relativ einfach nachweisen lässt. Für die 5-HT_2-Rezeptoren macht man sich z. B. eine einfache enzymatische Reaktion zunutze, bei der das Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (PIP_2) durch das Enzym Phospholipase C (PLC) in das Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) umgewandelt wird, was ausschließlich aus der Aktivierung der Gαq/11 Untereinheit herrührt (siehe auch Exkurs Aspekte der molekularen Pharmakologie).

Eine neuere gängige Methode ist es, die Phospholipase A2-(PLA_2)-vermittelte freigesetzte Arachidonsäure (*arachidonic acid*, AA) zu bestimmen. Sie kann durch die Aktivierung der beiden anderen G-Untereinheiten Gα12/13 und Gαi/o über komplizierte unterschiedliche Wege entstehen. Zusätzlich kann auch noch aus dem oben genannten Gαq/11-Pfad, vermittelt durch das entstehende DAG, ein Glycerylester der Arachidonsäure (2-Arachidonylglycerol, 2-AG) entstehen, der auch wieder in Arachidonsäure umgewandelt werden kann. Ganz stark vereinfacht sind die Verhältnisse für einen 5-HT_{2A}-Rezeptor in Abb. 7 des Exkurses Aspekte der molekularen Pharmakologie gezeigt. Dabei sind beispielsweise die Rezeptorregulation und die *Second-messenger*-Kaskaden, die von der βγ-Untereinheit des G-Proteins herrühren, ebenso wie viele Zwischenschritte vernachlässigt. Die Quintessenz ist, dass Agonisten unabhängig von ihrer Affinität zum Rezeptor die sieben Helices durch ihr Binden in Konformationen bringen können, in denen sie unterschiedlich gut an bestimmte G-Proteine koppeln können und somit auch unterschiedliche Effekte im Menschen haben.

Die meisten Untersuchungen zur Aktivität von Phenylalkylaminen am 5-HT_{2A}-Rezeptor erfolgten durch Messung der Phosphoinositidhydrolyse (funktionelle Potenz, sowie intrinsische Aktivität). Ein Vergleich der PLC-Aktivierung und der *In-vivo*-Pharmakologie von verschiedenen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten zeigte, dass keine gute Korrelation besteht

[86]. So weisen LSD und DOB (**2**) zwar beide eine signifikante Potenz für diesen Pfad auf (EC_{50}= 10nM und 72nM), jedoch zeigte LSD nur wenig intrinsische Aktivität (22%) im Vergleich zu der von DOB (**2**; 79%). Eine Erprobung des PLA_2-Signaltransduktionspfades verschiedener 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten offenbarte eine etwas bessere Korrelation mit den „halluzinogenen Effekten" [86]. Es könnte demnach sein, dass für „halluzinogene Effekte" die Potenz sowie intrinsische Aktivität eher für die Arachidonsäure-Akkumulation und somit die Aktivierung eines PLA_2-Pfads relevant ist. Dabei gilt es zu beachten, dass zwei unterschiedliche Pfade zur PLA_2-vermittelten Arachidonsäure-Akkumulation führen [125].

Wegen der vielen und teilweise langen Signaltransduktionskaskaden gibt es theoretisch genauso viele Möglichkeiten für funktionelle Assays, wie es greifbare und quantifizierbare Zwischenschritte gibt. Daher ist es für die Interpretierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse eines jeden funktionellen Assays entscheidend, über die Herkunft des jeweils untersuchten Messengers Bescheid zu wissen.

Bis anhin ist unklar, welche strukturellen Modifikationen bei den Phenylalkylaminen zu welchem Signalpfad führt. Klar ist, dass kleine strukturelle Unterschiede eindeutige Auswirkungen haben [85, 86], und es gibt bereits erste Hinweise dafür, dass funktionell selektive Liganden realisierbar sind [124, 126] (siehe auch Verbindung 2C-BCB (**228**), Kapitel 8.5.27.1).

Moya et al. verglichen die funktionelle Selektivität (PLA_2- und PLC-Signalpfade) von verschiedenen 2C/3C-Paaren am h5-HT_{2A}- und h5-HT_{2C}-Rezeptor (2C-D (**7**)/DOM (**8**), 2C-I (**179**)/DOI (**43**), 2C-N (**184**)/DON (**185**), M (**61**)/TMA (**63**), 2C-B (**6**)/DOB (**2**), 2C-H (**4**)/2,5-DMA (**5**)) [85]. Am h5HT_{2A}-Rezeptor zeigten alle getesteten 3C-Derivate (α-Methylphenethylamine; Amphetamine) für beide Pfade eine höhere *Efficacy* als die entsprechenden 2C-Derivate. Dies wurde zuvor in Phosphoinositid-Hydrolyseversuchen mehrfach bestätigt [13] (und zusammengefasst in [85]). Am h5-HT_{2C}-Rezeptor hingegen konnte kein konsistenter Effekt der α-Methylgruppe festgestellt werden [85]: Verschiedene 2C/3C-Paare wiesen für beide Pfade eine vergleichbare *Efficacy* auf.

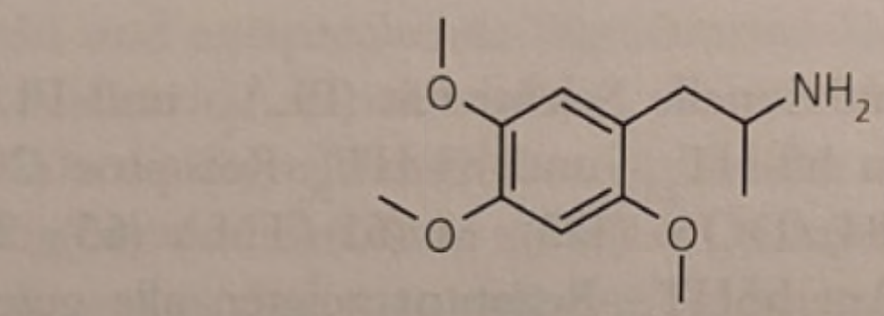
Frühere Verhaltensstudien mit DOI (**43**) an Ratten zeigten unter anderem ein dosisabhängiges Kopfschütteln (*Head twitch*), das durch 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten blockiert werden konnte [127]. Das durch den 5-HT_{2A}-Agonist induzierte Kopfschütteln kann als *In-vivo*-Versuch dazu dienen, die *Efficacy* von 5-HT_{2A}-Agonisten nachzuweisen (siehe auch [128]): Verschiedene 3C-Derivate vermochten starkes Kopfschütteln auszulösen, hingegen zeigen die 2C-Analoge diesen Effekt nicht, selbst bei fünffach höheren Dosierungen [85]. Generell zeigten die 2C-Derivate eine tiefe *Efficacy*, und sie wurden auch als partielle Agonisten [85] oder gar Antagonisten (in *Xenopus laevis*-Oocyten) [129] eingeteilt.

Die funktionellen Pfade sind komplex, es gibt jedoch zunehmend neue Erkenntnisse. Die Forschung dazu ist relativ jung, und es ist anzunehmen, dass dieses Wissenschaftsgebiet viel zum weiteren Verständnis der Rezeptordynamik und Transduktionsmechanismen beitragen wird [124]. Es stellt allerdings die Wirkstoffforschung vor eine neue Hürde, da seit der Entdeckung der funktionellen Selektivität feststeht, dass zwei Agonisten mit identischer Affinität trotzdem unterschiedliche Effekte haben können. Neueren Untersuchungen zufolge scheint für die psychedelische Wirkung von Phenethylaminen weniger die bloße Agonisierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren verantwortlich zu sein, sondern eher eine Rezeptordimerisierung zwischen dem 5-HT_{2A}-Rezeptor und dem metabotropen Glutamatrezeptor 2 (mGluR2) [192].

8.5.21. Modifikation der 2,5-Dimethoxysubstituenten

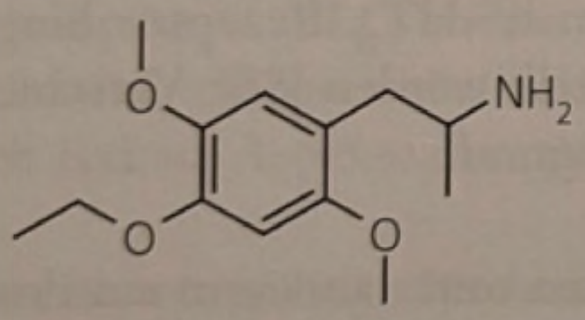
Nach der Entdeckung durch *Shulgin*, dass TMA-2 (**66**) das aktivste der sechs Trimethoxyamphetaminderivative ist (siehe auch Kapitel 8.5.6), wurde systematisch eine MeO-Gruppe zu einer EtO-Gruppe homologisiert [8, 130]. Die Nomenklatur bedient sich dreier Platzhalter, wobei jeweils der Anfangsbuchstabe der Substituenten in der 2-, 4- und 5-Position angegeben werden (M für MeO, E für EtO und P für PrO). Die aus TMA-2 (**66**) abgeleiteten Verbindungen zeigten eine Toleranz gegenüber der Modifikation in der 4-Position (Wirkungserhalt; MEM (**69**)) und eine Wirkungsabnahme bei den 2-EtO- und 5-EtO-Analoga (MME (**68**), und EMM (**70**)), möglicherweise mit der leichten Tendenz, dass die Modifikation in der 2-Position einen noch stärkeren Wirkverlust zur Folge hat.

Die zweifach EtO-substituierten MEE (**229**), EME (**230**), EEM (**231**) und das Triethoxyderivat EEE (**232**) wurden zur selben Zeit hergestellt wie die Monoethoxyverbindungen **68**-**70** [130]. Wären zuvor die Bedeutung des 4-Substituenten, die erhöhte Empfindlichkeit der 5-Position sowie der drastische Wirkverlust beim Modifizieren der 2-Position bekannt gewesen, so wäre dieser Synthetisierungseffort vermutlich nicht unternommen worden [8].

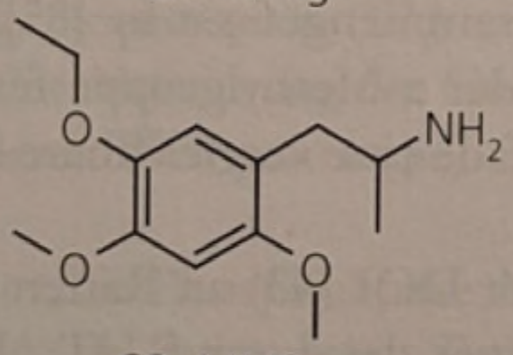


66; TMA-2

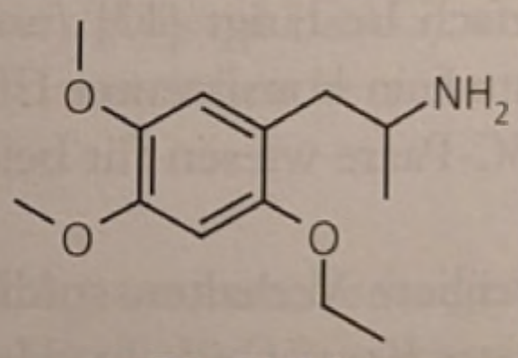
20-40mg



69; MEM

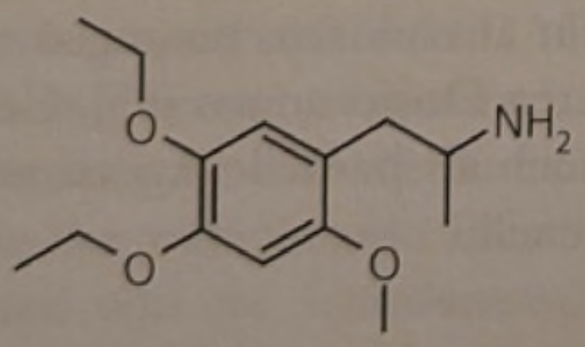


68; MME



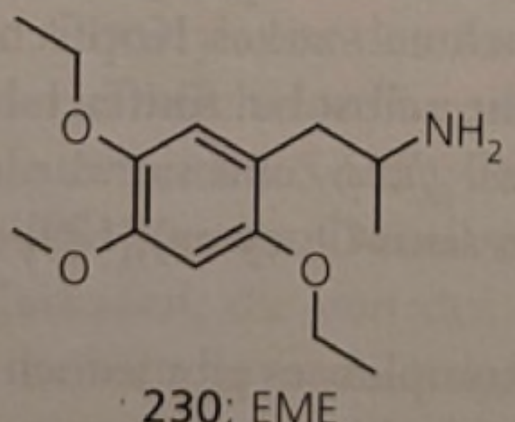
70; EMM

20-50mg



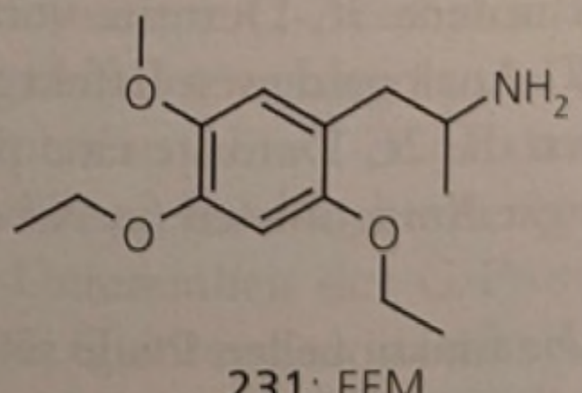
229; MEE

40mg oder mehr



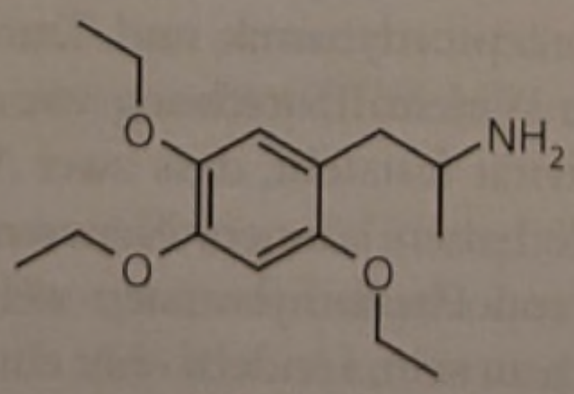
230; EME

>50mg



231; EEM

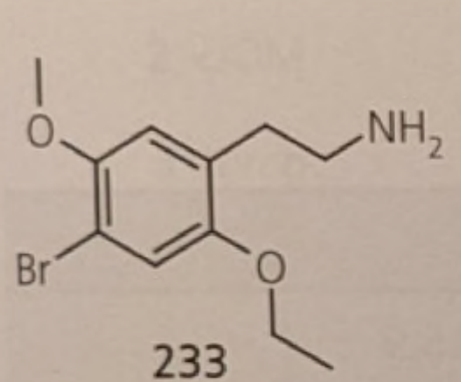
>4.6mg



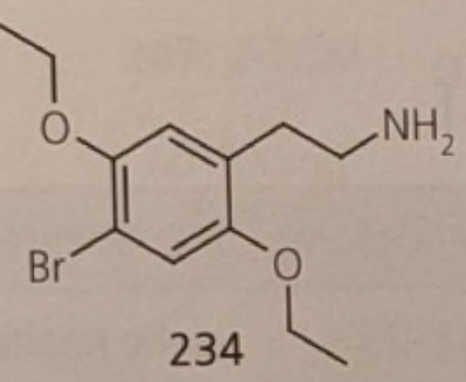
232; EEE

Aufgrund kombinatorischer Überlegungen (strukturelles Überlagern von **69** und **68**) würde man für MEE (**229**) am ehesten eine Aktivität im Menschen erwarten. Bisherige Dosierungen haben 4.6mg nicht überschritten, und somit bleibt seine Aktivität bis anhin unbekannt [8]. EME (**230**) und EEM (**231**) sowie EEE (**232**) wurden nicht auf ihre Aktivität im Menschen geprüft.

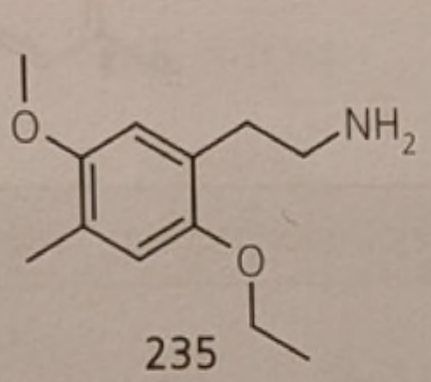
Innerhalb einer Reihe von 2C-Verbindungen wurden die MeO-Gruppen ebenfalls durch EtO-Gruppen ersetzt [8]. Durch das Vorhandensein von zwei MeO-Gruppen lassen sich insgesamt drei mögliche Homologa herstellen: die 2-MeO-, die 5-MeO- sowie beide MeO-Gruppen lassen sich homologisieren. Die 2C-Verbindungen mit EtO-Gruppen werden TWEETIO-Verbindungen genannt, mit einer humorvollen Betonung, die den ersten untersuchten 2-EtO-analogen Verbindungen entstammt (2-EtO = engl.: „two e t o“). Da zu wenige Versuchspersonen die Substanzen **233**-**246** geprüft haben, konnte kein typischer Dosisbereich angegeben werden, nur typische Dosierungen. Es lässt sich aus den wenigen Daten ein Trend ablesen (siehe Tabelle 15): So erzeugt eine Homologisierung in der 2-Position (2-EtO) eine deutliche Wirkabnahme sowie eine Verkürzung der Wirkdauer im Vergleich zur Muttersubstanz. Das Einführen einer 5-EtO-Gruppe hingegen kann die Potenz verstärken und die Wirkdauer bedeutend verlängern.



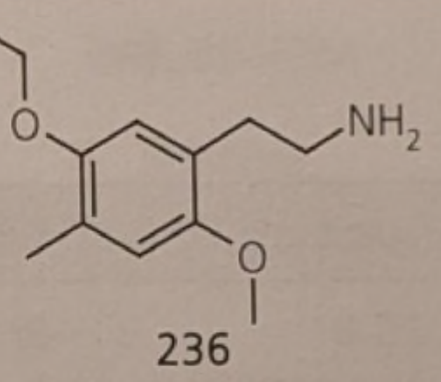
233



234

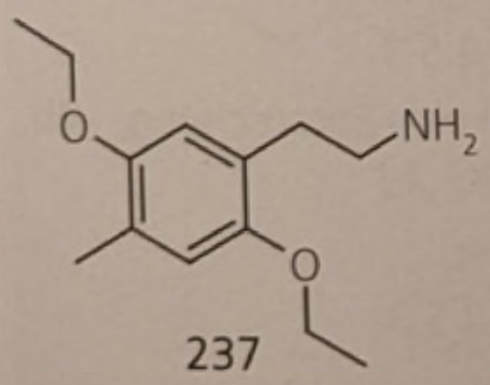


235



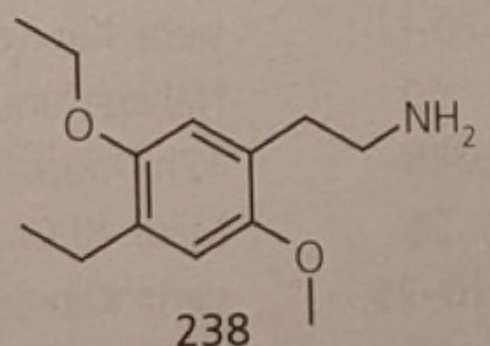
236

2CB-2ETO



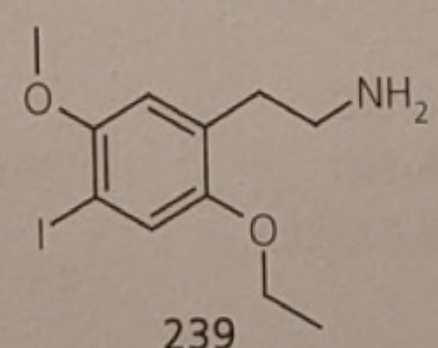
237

2CB-2,5-DIETO



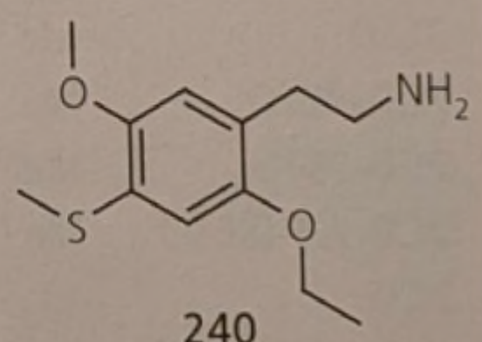
238

2CD-2ETO



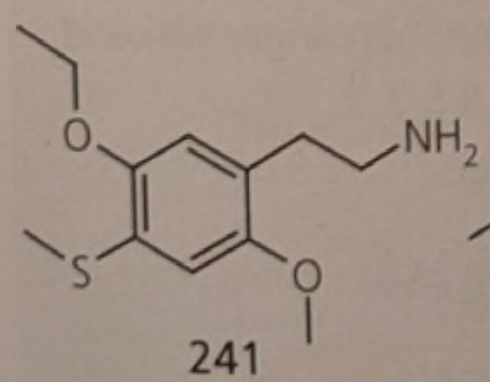
239

2CD-5ETO



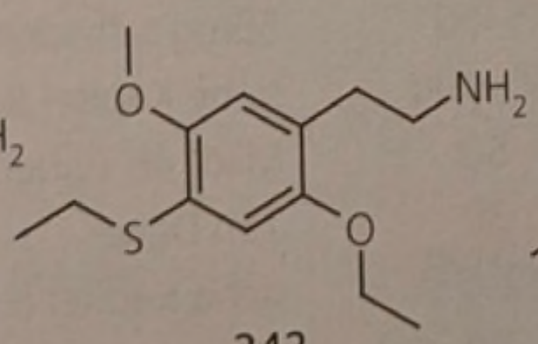
240

2CD-2,5-DIETO



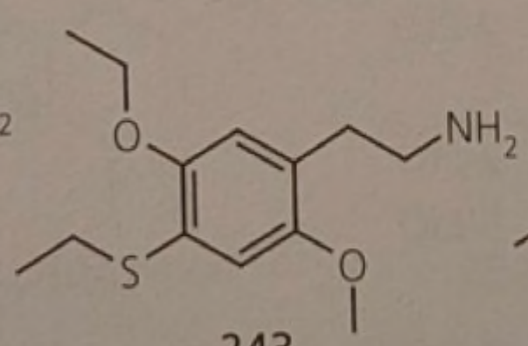
241

2CE-5ETO



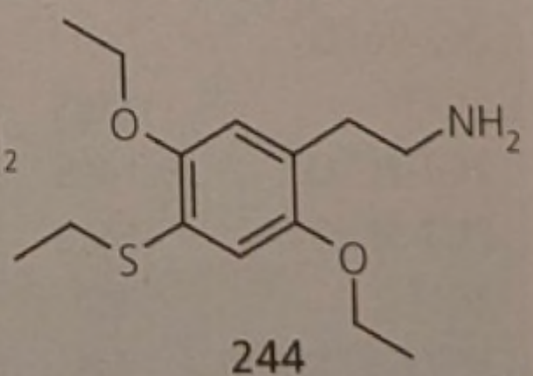
242

2CI-2ETO



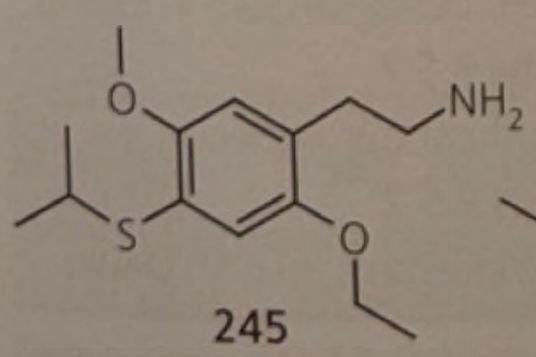
243

2CT-2ETO



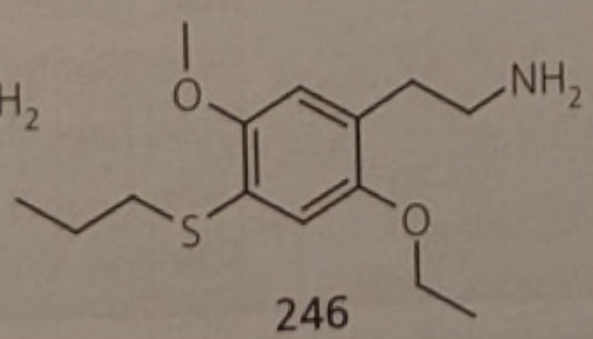
244

2CT-5ETO



245

2CT2-2ETO



246

2CT2-5ETO

2CT2-2,5-DIETO

2CT4-2ETO

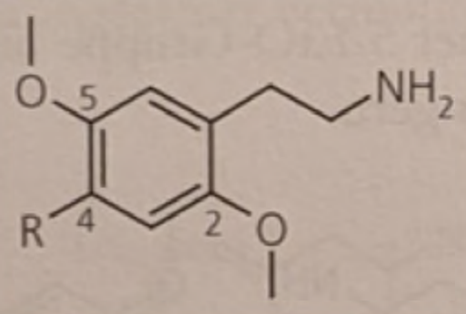
2CT7-2ETO

Das simultane Homologisieren beider MeO-Gruppen führt zu einer noch ausgeprägteren Wirkungsabschwächung [8]. Es zeigt sich wiederum der Trend, dass die 2-MeO-Gruppe gegenüber einer sterischen Expansion sensibler als die 5-MeO-Gruppe ist.

Interessant scheint die Beobachtung, dass 2CT2-2ETO (**242**) oral bei um die 50mg, jedoch bei Umgehung des Verdauungstrakts (nasale Applikation) bei um die 10mg wirksam ist. 2C-Derivate unterliegen meist einem ausgeprägten *First-pass-Metabolismus*, so dass die Dosis durch nasale Applikation in etwa halbiert werden kann. Eine Dosiseinsparung um Faktor 5, wie das hier der Fall ist, ist eine Besonderheit. Längere Alkyloxygruppen wurden nicht untersucht.

Nebst dem Homologisieren wurde auch das Ersetzen der MeO-Gruppen durch MeS-Gruppen geprüft [8, 131, 132]. Die den Substanzen DOM (**8**), DOET (**14**) und ALEPH (**168**) analogen Substanzen (2-TOM (**247**), 5-TOM (**248**), BIS-TOM (**249**), 2-TOET (**250**),

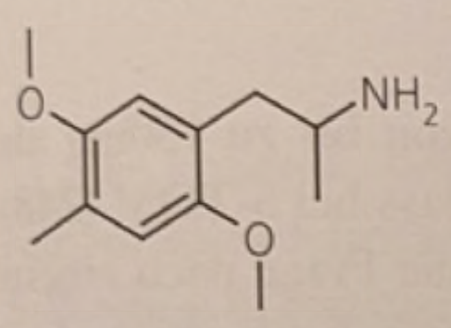
Tabelle 15. Einfluss der Homologisierung der 2- und/oder 5-MeO-Gruppen (TWEETIOs) diverser 4-substituierter 2,5-Dimethoxyphenethylamine [8, 35].



Substanz	4-R	Homologisierung	Humandosis, mg[a)]	Kommentare
2C-B	Br		12–25	siehe Kapitel 8.5.9
2CB-2ETO	Br	2-EtO	15	30–50mg, verlängerte Wirkung.
2CB-2,5-DIETO	Br	2,5-DiEtO	55	Nur rastloser Schlaf.
2C-D	Me		20–60	siehe Kapitel 8.5.3
2CD-2ETO	Me	2-EtO	60	Nähegefühl, keine Berauschung, ~4h.
2CD-5ETO	Me	5-EtO	50	12h Dauer.
2CD-2,5-DIETO	Me	2,5-DiEtO	55	Mild, 4h Dauer.
2C-E	Et		10–25	siehe Kapitel 8.5.3
2CE-5-ETO	Et	5-EtO	15	16–24h Dauer.
2C-I	I		14–22	siehe Kapitel 8.5.9
2CI-2ETO	I	2-EtO	5–50	50mg schwach, nur länger wirkend.
2C-T	MeS		60–100	siehe Kapitel 8.5.7
2CT-2ETO	MeS	2-EtO	50	Mild, 4h Dauer.
2CT-5ETO	MeS	5-EtO	30	15h Dauer.
2C-T-2	EtS		12–25	siehe Kapitel 8.5.7
2CT2-2ETO	EtS	2-EtO	50	6h Dauer.
2CT2-5ETO	EtS	5-EtO	20	16h Dauer.
2CT2-2,5-DIETO	EtS	2,5-DiEtO	50	Mild, höhere Dosis=längere Wirkung.
2C-T-4	iPrS		8–20	siehe Kapitel 8.5.7
2CT4-2ETO	iPrS	2-EtO	25	Dosis beeinflusst nur Dauer.
2C-T-7	PrS		10-30	siehe Kapitel 8.5.7
2CT7-2ETO	PrS	2-EtO	20	Schneller Wirkeintritt, nur 5h Dauer.

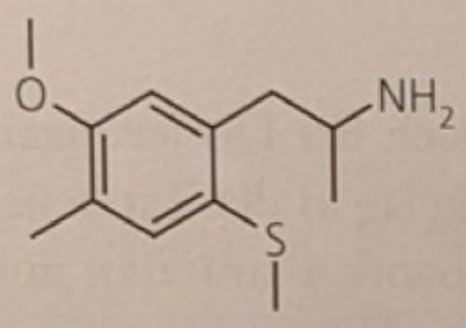
a) Da nur wenige Versuche unternommen wurden, konnte mancherorts kein Dosisbereich angegegeben werden. Anstelle wurde die getestete Dosierung aufgelistet.

5-TOET (**251**), ORTHO-DOT (**252**), META-DOT (**253**)) zeigten einen vergleichbaren Trend wie bei der MeO zu EtO-Homologisierung (TWEETIOs): Eine 2-MeS-Gruppe führt zu einer ausgeprägteren Senkung der Humanpotenz (braucht höhere Dosis) als die 5-MeS-Gruppe, d.h. die 2-Position ist auch hier sensibler als die 5-Position gegenüber strukturellen Modifikationen. Das Ersetzen beider MeO- durch MeS-Gruppen [132] führt zu einem weiteren Wirkverlust (Substanz BIS-TOM, **249**) [8]. An Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex Ratte) zeigte BIS-TOM (**249**, K_i=177nM) eine etwas tiefere Affinität als DOM (**8**, K_i=100nM) [122]. Obschon die Affinität nur etwa zweifach gesenkt ist, erweist sich BIS-TOM (**249**) im Menschen inaktiv (>160mg; DOM (**8**): 4-10mg). Die Affinitäten erklären nicht, weshalb die Verbindung inaktiv ist. Entweder ist durch den Schwefel die agonistische Interaktion etwas schlechter möglich und/oder es erfolgt eine durchaus vorstellbare rasche metabolische Oxidation am Schwefel. Parenteral könnte die Verbindung bereits im Bereich von 10mg wirksam sein.



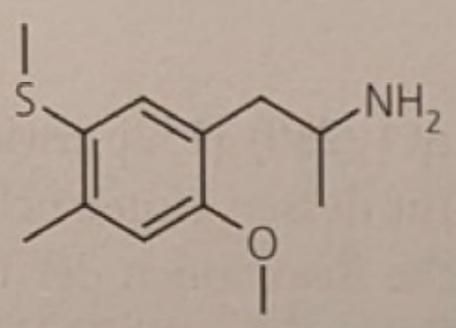
2; DOM

3-10mg
14-20h



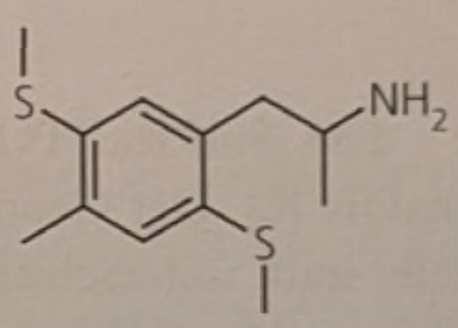
247; 2-TOM

60-100mg
8-10h



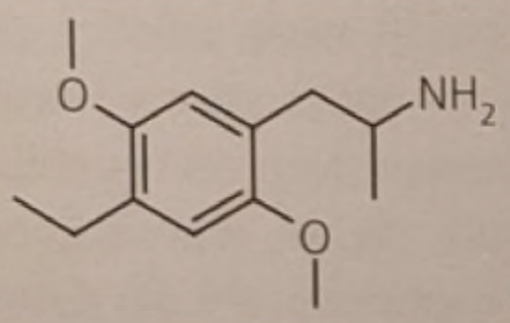
248; 5-TOM

30-50mg
6-10h



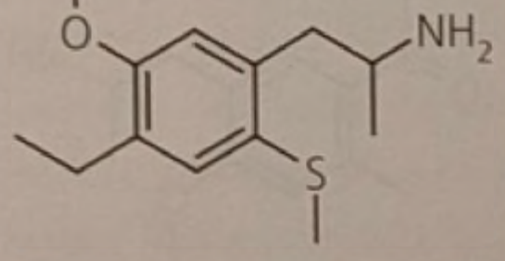
249; BIS-TOM

>160mg



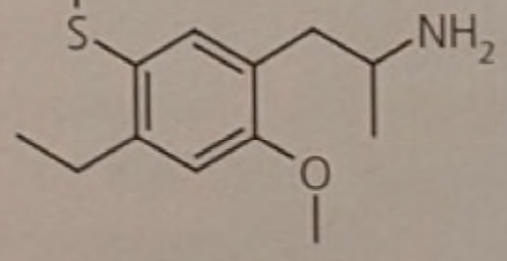
14; DOET

2-6mg
14-20h



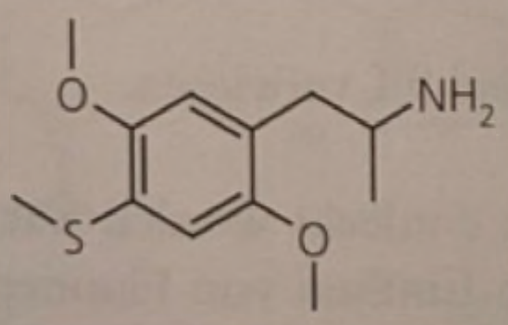
250; 2-TOET

>65mg



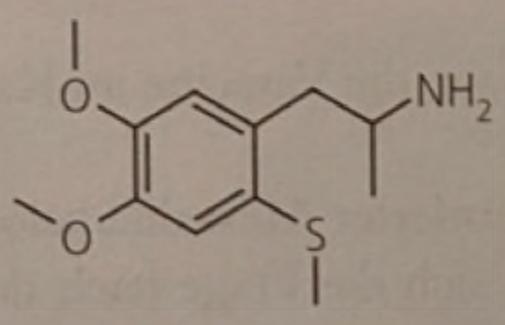
251; 5-TOET

12-25mg
8-24h



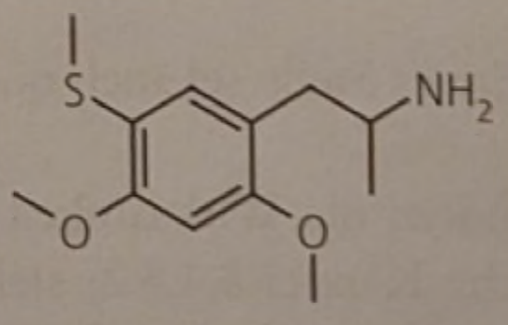
168; ALEPH

5-10mg
6-8h



252; ORTHO-DOT

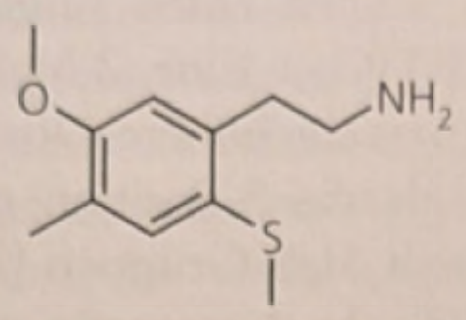
>25mg



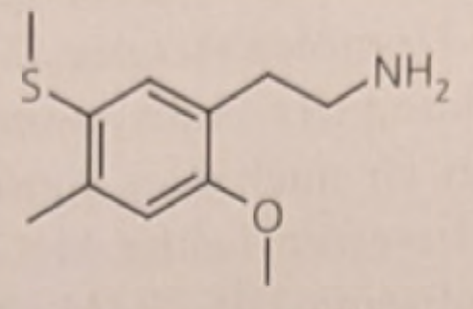
253; META-DOT

>35mg

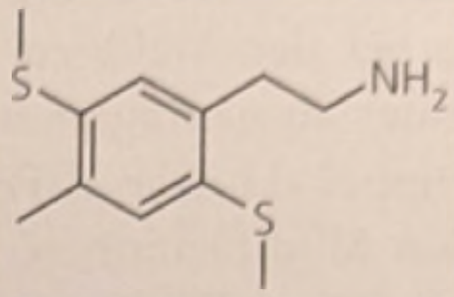
Es wurden auch 2C-analoge Methylthio-Verbindungen hergestellt (2C-2-TOM (**254**), 2C-5-TOM (**255**), 2C-BIS-TOM (**256**), 2C-2-TOET (**257**) und 2C-5-TOET (**258**)), jedoch stehen bis anhin keine Daten zu deren Wirkungen im Menschen zur Verfügung [8]. Es liegt nahe, dass 2-MeS- (und in weniger großem Ausmaß 5-MeS-) Analoge von weiteren potenten 3C- sowie 2C-Verbindungen wie DOB (**2**) und DOTFM (**42**) oder 2C-B (**6**) und 2C-TFM (**41**) ebenfalls psychoaktive Verbindungen wären.



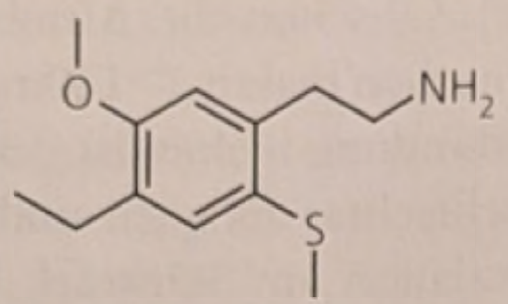
247; 2C-2-TOM



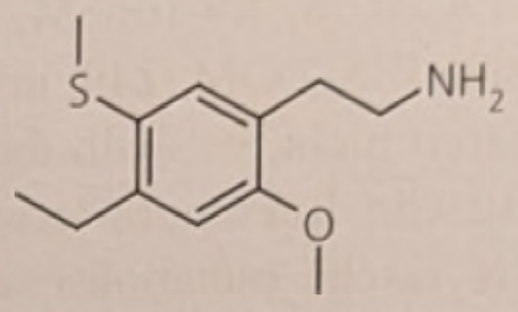
248; 2C-5-TOM



249; 2C-BIS-TOM

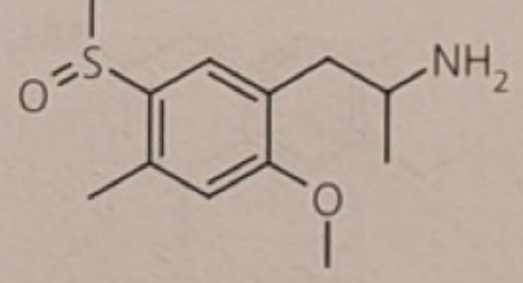


250; 2C-2-TOET



251; 2C-5-TOET

Das Sulfoxid TOMSO (**259**) [132] erwies sich bei Dosierungen von bis zu 150mg als inaktiv [8]. Der Grund für dessen Untersuchung lag in der Tatsache, dass bei 5-TOM (**248**) teils stark unterschiedliche Reaktionen der Probanden auftraten und die Frage nach einem aktiven Metaboliten aufkam. Obwohl TOMSO (**259**) inaktiv war, wurde beobachtet, dass zusammen mit Ethanol plötzlich eine 10–16h anhaltende Wirkung auftrat, die nicht diejenige des Alkohols war [8]. Dieser Fakt ist auch insofern interessant, da Ethanol gewöhnlicherweise eher einen sedierenden als einen aktivierenden Effekt erzeugt.



259; TOMSO

>150mg

An dieser Stelle sei auch noch auf die Varacine im Kapitel 9.1 verwiesen.

Nachdem die Wirksamkeit fluorierter Mescalinanaloge entdeckt worden war [37, 133, 190] (siehe Kapitel 8.4.8.2) stellte sich die Frage nach dem Einfluss von Fluorierungen an den MeO-Gruppen von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen. Beispielweise sind die dem 2C-B (**6**) verwandten Verbindungen **260**-**263** synthetisch schwierig zugänglich, und daher wurden bis anhin nur das 2-Difluormethoxyderivat 2DF-2C-B (**260**, Abb. 15) und die 5-Trifluormethoxyverbindung 5TF-2C-H (**264**) hergestellt (aus 2-MeO-5-TFMeO-Benzaldehyd) und untersucht [37, 38, 190]. Versuche zur Herstellung des 5-Trifluormethoxyderivat 5TF-2C-B (**263**) scheiterten bis anhin [37].

Eine Messung der Affinitäten von 2DF-2C-B (**260**) und des bromfreien 5TF-2C-H (**264**) zu den h5-HT_{2A}- sowie r5-HT_{2C}-Rezeptoren ergab eine gewisse Selektivität zugunsten des r5-HT_{2C}-Rezeptors (siehe Tabelle 16); 2DF-2C-B (**260**) zeigte immerhin ein Verhältnis von 5-HT_{2C} : 5-HT_{2A} = 29, und 5TF-2C-H (**264**) zeigte eine sechsfache 5-HT_{2C}-Selektivität.

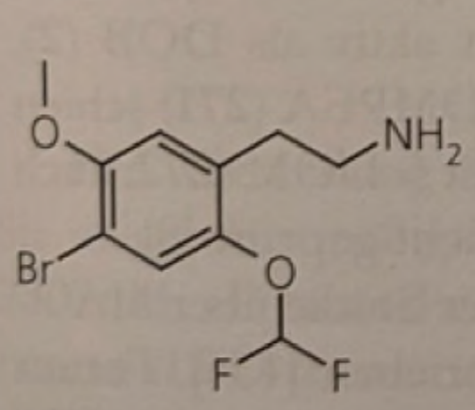
Tabelle 16. Affinitäten (K_i) zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren fluoranaloger Verbindungen von 2C-H (**4**) und 2C-B (**6**). Werte in nM, aus [38] falls nicht anders vermerkt.

Nr.	Name	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]LSD (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]LSD (nM)	h5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	r5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)
4	2C-H	-[a)]	-	3000[b)]	5520[b)]
264	5TF-2C-H	952	337	1873	316
6	2C-B	-	-	16[b; c)]	190[b; c)]
260	2DF-2C-B	234	-	1100	38

a) nicht bestimmt. b) beides transfizierte r5-HT_{2A}- oder r5-HT_{2C}-Rezeptoren [10]. c) In Ref. [2] wurde an r5-HT_{2A}- oder r5-HT_{2C}-Rezeptoren (aus Rattenhirn-Homogenat, Frontalkortex) ein K_i = 34 und 36nM respektive bestimmt.

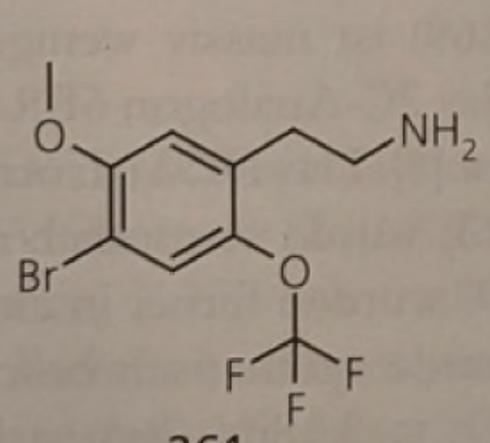
Die höheren Affinitäten des Trifluormethylderivates 5TF-2C-H (**264**) im Vergleich zu seinem nichtfluorierten Analogon 2C-H (**4**) könnten durch die erhöhte Lipophilie in der 5-Position begründet werden. Interessanterweise scheint beim Vorhandensein zweier F-Atome in der 2-Position von 2DF-2C-B (**260**) die Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor massiv gesenkt, und im Falle des 5-HT_{2C}-Rezeptors leicht gesteigert zu sein im Vergleich zu seinem F-freien Analog 2C-B (**6**).

Es liegen bis anhin (2012) nur wenige Daten vor und man könnte mit weiteren Molekülen die Effekte einer Fluorierung der wichtigen MeO-Gruppen in den 2,5-Positionen untersuchen. Es wäre durchaus interessant, diesen Hinweisen der 5-HT_{2C}-Subtyp Selektivität weiter nachzugehen und weitere Fluoralkyloxyanaloga zu untersuchen (evtl. bevorzugt mit einem agonistischen Assay). Die H-Akzeptoreigenschaften des beteiligten Sauerstoffatoms werden durch die Fluorierung mit hoher Wahrscheinlichkeit verringert [190].



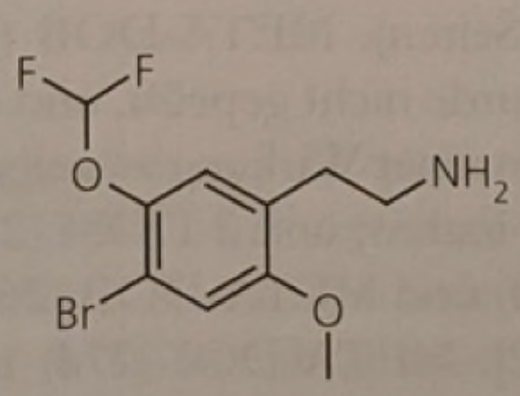
260

2DF-2C-B



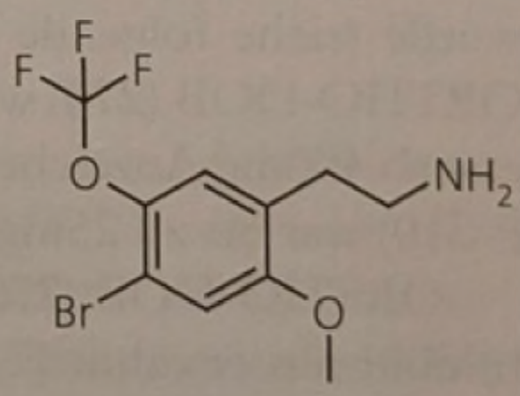
261

2TF-2C-B



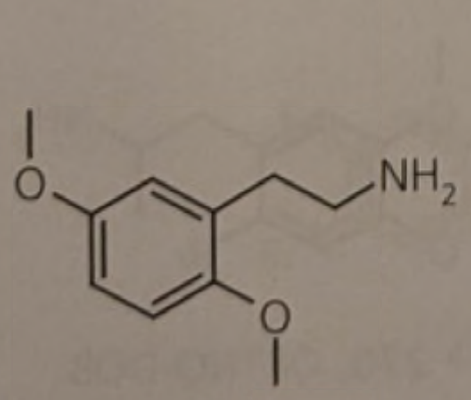
262

5DF-2C-B



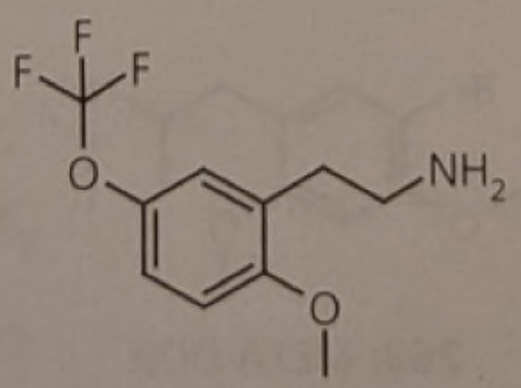
263

5TF-2C-B



4

2C-H



264

5TF-2C-H

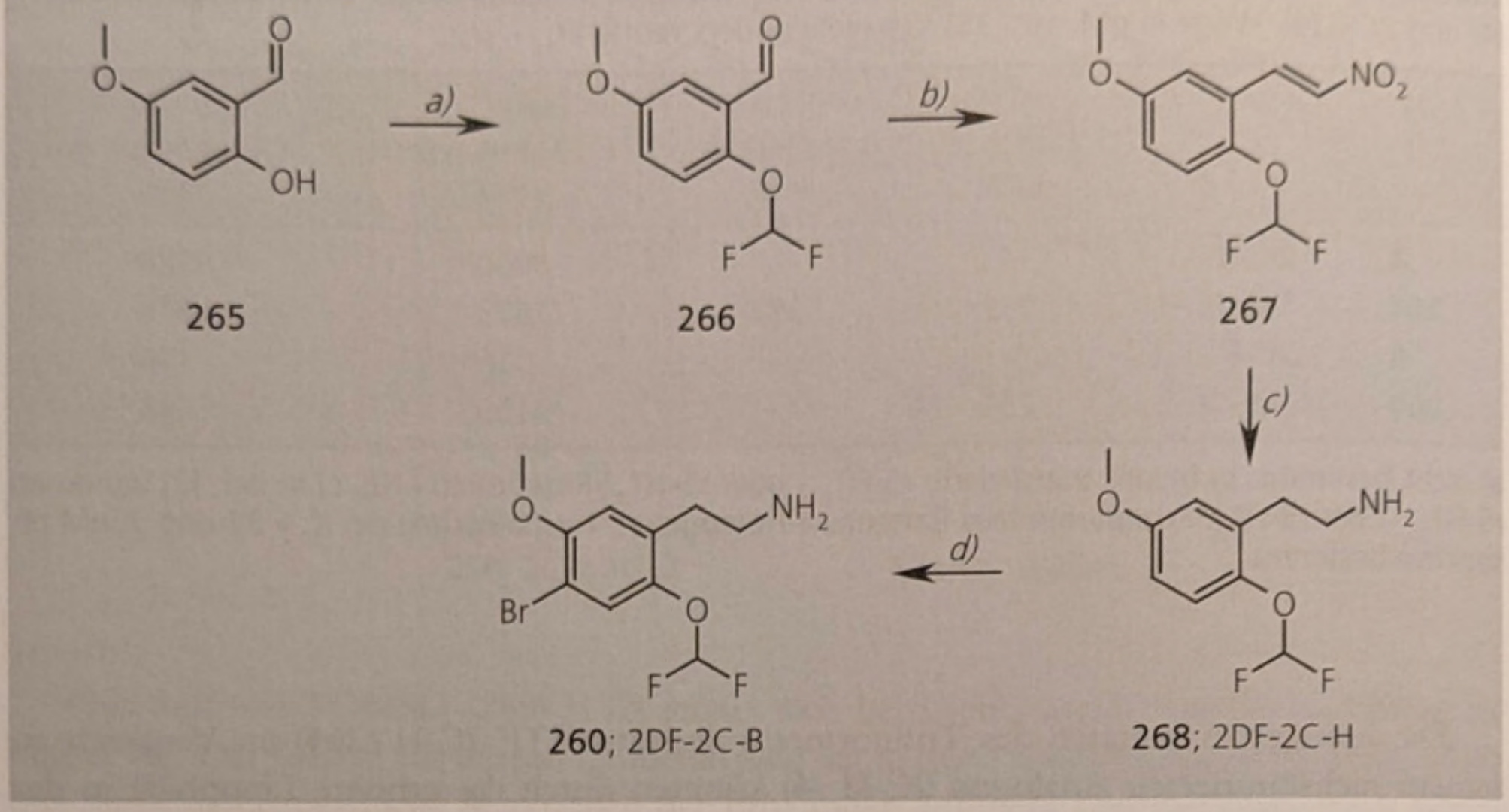
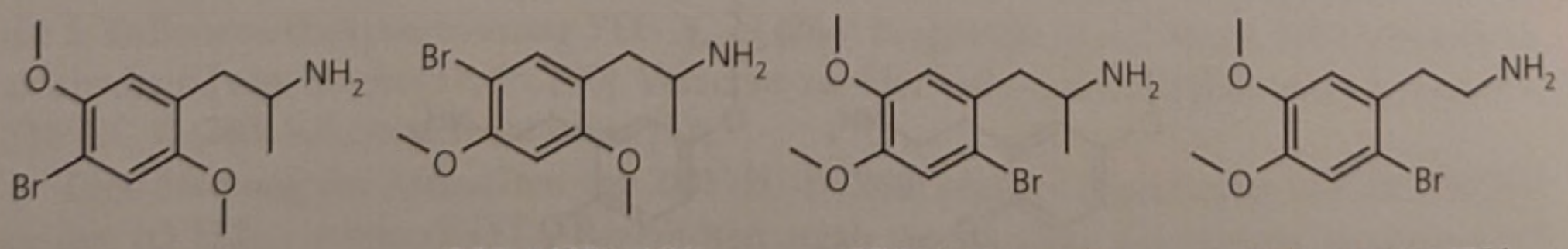


Abb. 15. a) $F_2ClCCOONa$, K_2CO_3, DMF, H_2O,danach HCl aq.; 52%. b) $MeNO_2$, AcOH, $BuNH_2$ 10min 95°C; 52%. c) AlH_3, THF; 90%. d) Br_2, AcOH, r.t., chromat. Trennung.; 12%, als Hydrochlorid.

8.5.22. Weitere Modifikationen der 2,4,5-Arylsubstituenten

Von den potenten Psychedelika DOM (**8**) und DOB (**2**) wurden Positionsisomere hergestellt und teils im Menschen geprüft [8, 26, 134]. Es zeichnet sich klar ab, dass die 2,5-Positionen optimalerweise je eine MeO-Gruppe tragen und der lipophile Substituent in der 4-Position sein muss. Dies deckt sich auch mit dem, was in Bindungsstudien gefunden wurde (siehe folgende Seiten). META-DOB (**269**) ist massiv weniger aktiv als DOB (**2**), ORTHO-DOB (**270**) wurde nicht geprüft, und das 2C-Analogon 6BR-DMPEA (**271**) schien erst ab 400mg Anzeichen einer Wirkung zu zeigen [8]. Das DOM-Isomer 5-DOM (**272**; auch F-310) war bis zu 25mg inaktiv, und 2-DOM (**273**) wurde vermutlich nicht geprüft [8].

ORTHO-DOB (**270**) und META-DOB (**269**) wurden ferner in einer Studie über MAO-Inhibitoren erwähnt [72]. META-DOI (**274**) wurde synthetisch beschrieben [135]. Ferner wurden **269** (ED_{50}= 6.69mg/kg) und **272** (ED_{50}= 3.18mg/kg) in Drug-Discrimination-Studien mit Ratten untersucht (Training Drug: DOM, ED_{50}= 0.44mg/kg) [25].



2; DOB

1-3mg
18-30h

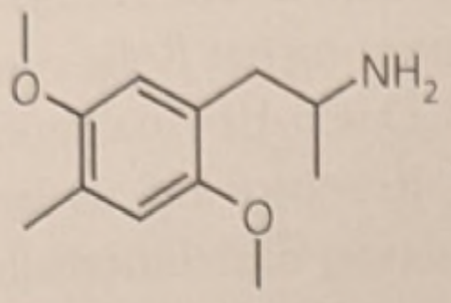
269; META-DOB

50-100mg
5-6h

270; ORTHO-DOB

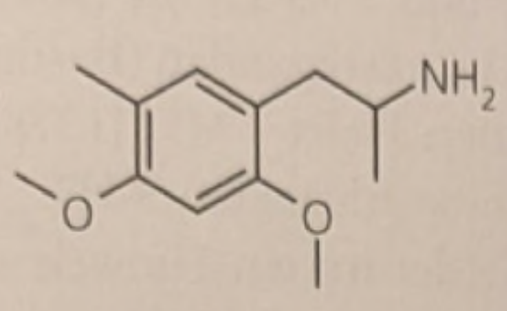
271; 6-BR-DMPEA

>400mg



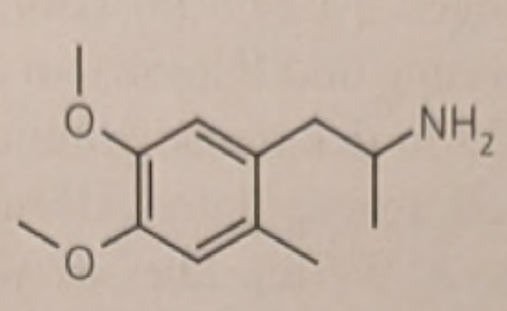
8; DOM

3-10mg
14-20h

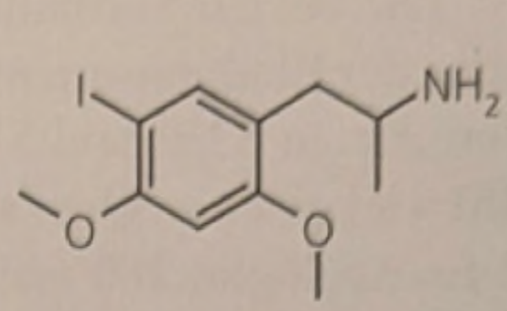


272; 5-DOM

>20mg

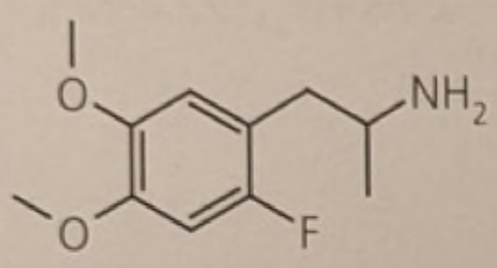


273; 2-DOM



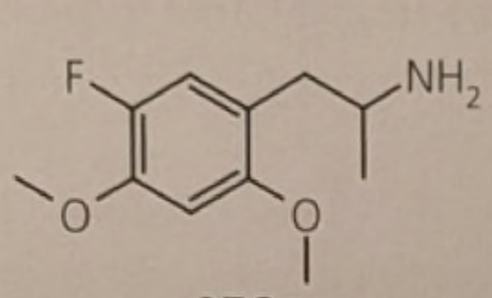
274; META-DOI

Die beiden Fluorderivate **275** und **276** sowie Stickstoffanaloga **277-279** wurden synthetisch beschrieben [136].



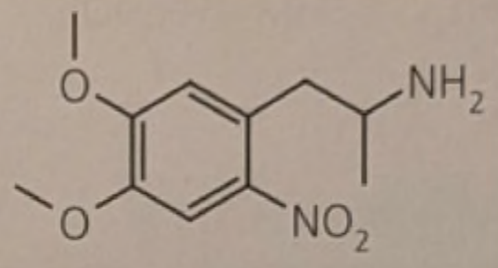
275

ORTHO-DOF



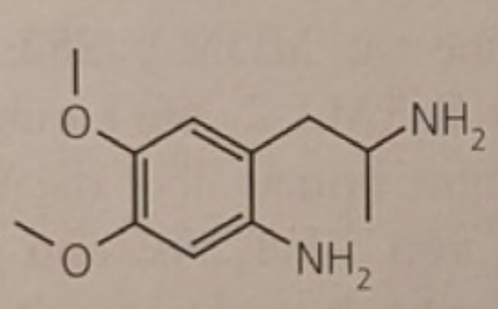
276

META-DOF

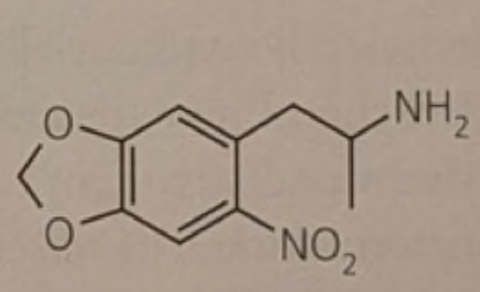


277

ORTHO-DON



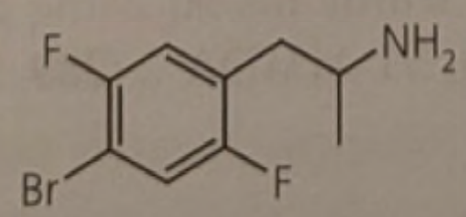
278



279

6N-MDA

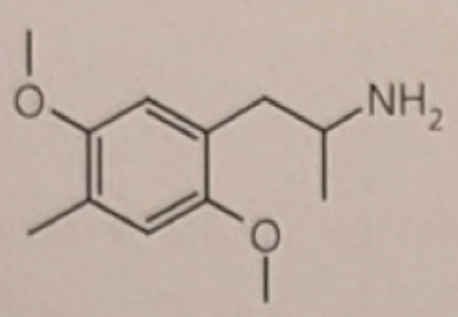
Die Verbindung BDFA (**227**) verzichtet gänzlich auf *O*-Atome in den 2,5-Positionen. Sie zeigte nur mäßige Affinität an [^{3}H]MDL 100,907 markierten r5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i= 2505nM, rat frontal cortex) [122]. Die funktionelle Aktivität wurde mittels Drug Discrimination (LSD-trainierte Ratten) bestimmt, und da keine Substitution erfolgte, wurde BDFA (**227**) als Antagonist eingestuft. Mit dieser Substanz wurde gezeigt, dass die *O*-Atome in der 2,5-Position von Phenylalkylaminen für eine Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors notwendig sind (siehe auch DOB-ANTH (**224**) in 8.5.27.2 Evaluation der MeO-Gruppen).



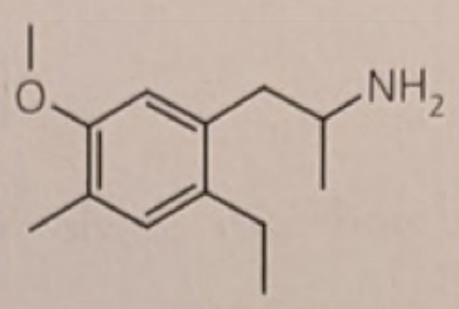
227

BDFA

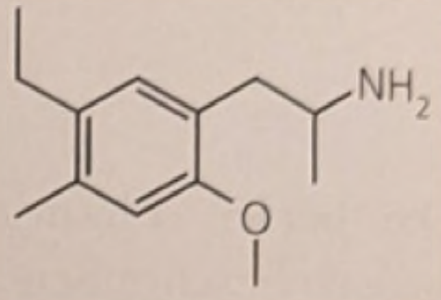
Die beiden Verbindungen 2-Et-DOM (**280**) und 5-Et-DOM (**281**) dienten zur Aufklärung der Bindungsorientierung und Potenz von Agonistliganden (Bestimmung der Rolle von Serinresten S239 und S159 in der transmembranen Helix TM5) [137]. Das 5-Et-Analogon **281** wies einen weniger stark ausgeprägten Affinitätsverlust zum 5-HT_{2A}-Rezeptor auf als das 2-Et-Analogon **280** (siehe K_i-Werte). Dies ist wiederum ein Hinweis dafür, dass innerhalb der 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylamine die 2-MeO-Gruppe wichtiger als die 5-MeO-Gruppe für das agonistische Binden an den 5-HT_{2A}-Rezeptor ist.



8; DOM
K_i h5-HT_{2A}: 5.9nM ([^{125}I]DOI)



280; 2-Et-DOM
K_i h5-HT_{2A}: 91.1nM ([^{125}I]DOI)



281; 5-Et-DOM
K_i h5-HT_{2A}: 22.4nM ([^{125}I]DOI)

8.5.23. Arylmodifikationen an Methylendioxyphenylalkylaminen

Es stellt sich die Frage nach den Auswirkungen, wenn Strukturelemente der Entaktogene, namentlich der 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine wie MDMA (**282**; siehe auch Kapitel 7.5.6) und der psychedelischen Phenethylamine (z. B. TMA-2 ; **66**) kombiniert werden.

Während die 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine primär über die Wechselwirkung mit den Monoamintransportern wirken (Freisetzung von 5-HT, NE und geringer auch DA), zeigen die Letzteren hauptsächlich eine agonistische Interaktion mit 5-HT_2-Rezeptoren. Beide Klassen weisen am jeweiligen opposition Target relativ wenig Wechselwirkung auf.

Der folgenden Abb. 16 können die verschiedenen strukturellen Modifikationen mit ihren Auswirkungen auf die Potenz im Menschen [8] entnommen werden. Das Einführen einer 2-MeO-Gruppe in MDA (**283**) bewirkt eine Steigerung der Potenz um den Faktor 3-4 (Substanz MMDA-2; **284**). Dabei scheint die entaktogene Wirkung teils erhalten zu bleiben. Wird umgekehrt die 5-MeO-Gruppe vom potenten Psychedelikum DOM (**8**) in das Dihydrofuran F (**285**) gewandelt [138], so erfolgt ein massiver Wirkungsverlust (siehe auch Kapitel 8.5.27.2). Während das *N*-Methylieren von MDA die stark entaktogene Verbindung MDMA (**282**) hervorbringt, erfolgt bei der *N*-Methylierung von MMDA-2 (**284**) ein Wirkungsverlust (Substanz METHYL-MMDA-2 (**286**)). Das Homologisieren der 2MeO-Gruppe von MMDA-2 (**284**) ergibt EMDA-2 (**287**), eine deutlich schwächer aktive Verbindung. Das schwefelhaltige 4T-MMDA-2 (**288**) wurde bis zu 25mg geprüft und erwies sich als inaktiv. Das isomere Methylenthiooxyderivat 5T-MMDA-2 (**289**, Struktur nicht gezeigt) ist bis anhin unbekannt.

Die 2C- sowie 4C-Analoga von MMDA-2 (**284**) wurden synthetisch beschrieben, jedoch die aktive Dosis nicht eruiert [8].

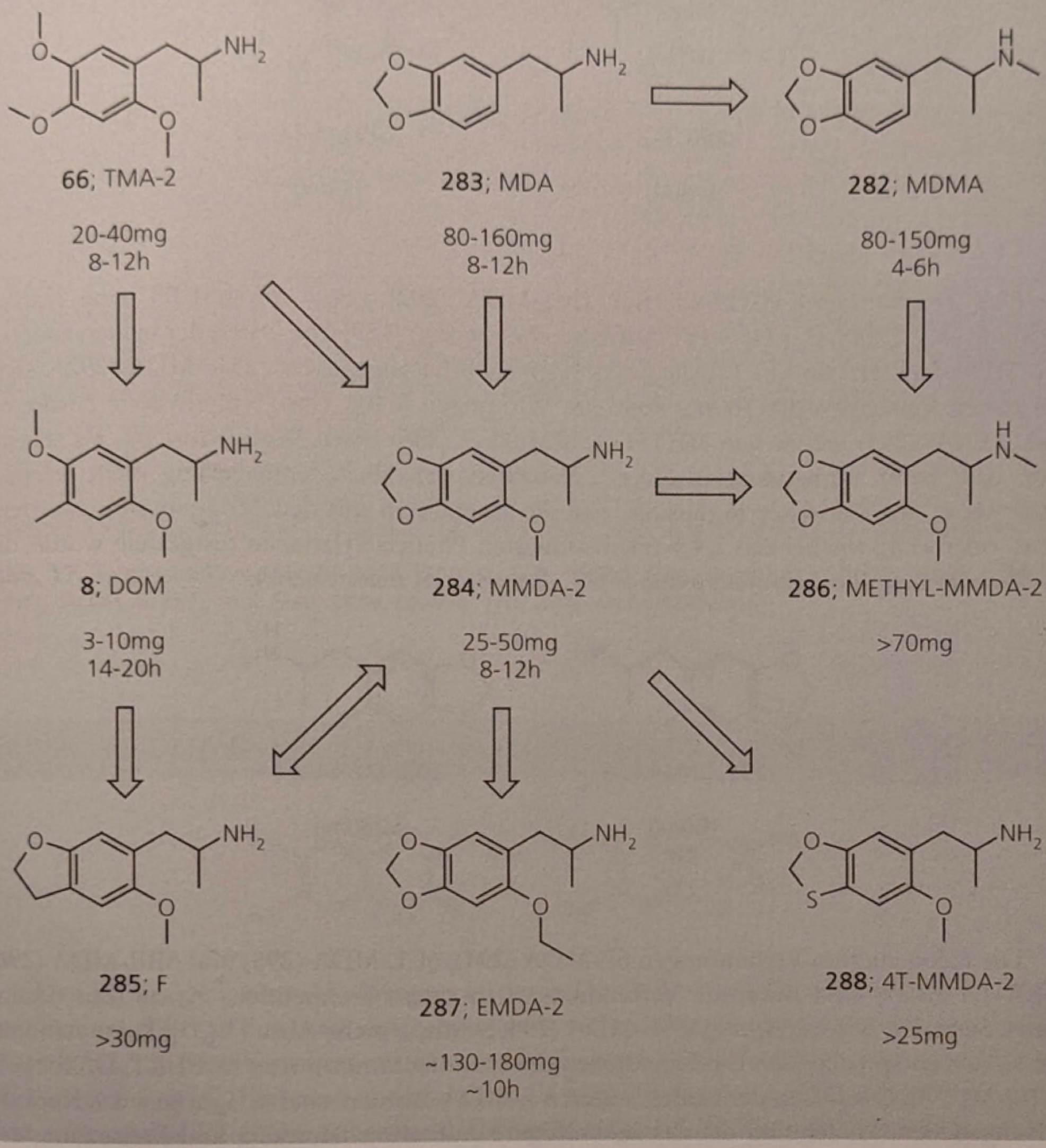
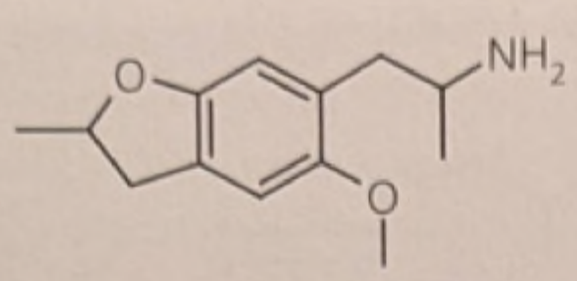


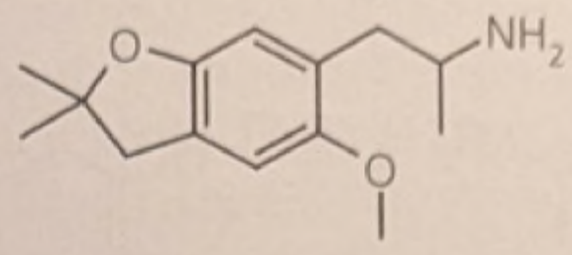
Abb. 16. Diverse 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine mit einer 4,5-Überbrückung. Angabe der Humandosis und Wirkdauer (wo bekannt) [8]. Man erkennt ein strukturelles Verschmelzen von entaktogenen Verbindungen (z.B. MDMA; **282**) mit psychedelischen 2,4,5-trisubstituierten Derivaten (z.B. TMA-2; **66** oder DOM; **8**).

Des Weiteren wurden die beiden Benzofurananaloga F-2 (**290**) [8, 138] und F-22 (**291**) [8] untersucht. In einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten generalisierte F-2 (**290**) mit einem 37fach höheren ED_{50} als DOM (**8**) [138]. Die beiden Substanzen F-2 (**290**) und F-22 (**291**) erwiesen sich im Menschen bei einer Dosierung von bis zu 15mg als inaktiv [8].



290; F-2

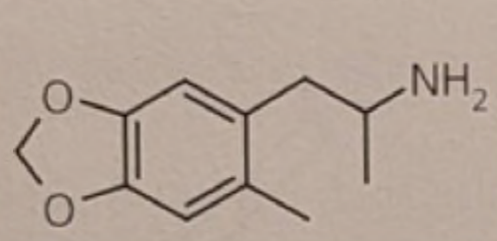
>15mg



291; F-22

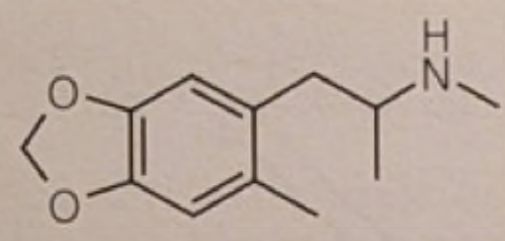
>15mg

Das 2-substituierte MDA-Derivat 2Me-MDA (**292**) zeigte am hSERT eine mäßige Affinität (K_i= 2200nM, [^{3}H]-5-HT Aufnahmehemmung) [139] (die Daten der beiden anderen Me-MDA-Isomere sind in Tabelle 2 des Kapitels 8.1.1 angegeben). 2Me-MDA (**292**) zeigte bei ersten Versuchen mit 160mg spürbare Wirkungen [140]. Das *N*-methylierte Analogon MADAM-6 (**293**) erfuhr wie METHYL-MMDA-2 (**286**) einen Wirkverlust [8]. Es scheint hier, dass beim Vorhandensein eines 2-Substituenten die *N*-Methylierung nicht toleriert wird, sei es aus sterischer Repulsion, was die Interaktion mit den Monoamintransportern stört, oder weil,, wie bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen festgestellt wurde, die *N*-Methylierung die Affinität zu den 5-HT$_2$-Rezeptoren massiv senkt.



292; 2Me-MDA

160mg
8h

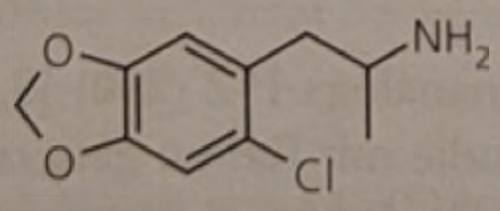


293; MADAM-6

>280mg

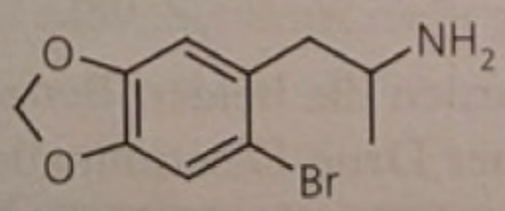
Die halogenierten Verbindungen 6F-MDA (**294**), 6CL-MDA (**295**) und 6BR-MDA (**296**; 2-BR-4,5-MDA) sind bekannte Verbindungen. In einem kompetitiven Assay (mit Citalopram, Sertralin, Nisoxetin) zeigte 6F-MDA (**294**; Synthese siehe Abb. 17 [37]) keine Affinitäten zu den entsprechenden Bindungsstellen der Monoamintransporter (K_i SERT, DAT, NET > 10µM) [38]. Die Daten der beiden anderen F-MDA-Isomere sind in Tabelle 4 des Kapitels 8.1 angegeben. Leider sind die aussagekräftigere Aufnahmehemmung und Freisetzung der natürlichen Liganden (5-HT, DA, NE) durch diese Substanzen noch unbekannt.

Das Chloroanalogon 6CL-MDA (**295**) war in ersten Tests im Menschen vergleichbar aktiv wie 2Me-MDA (**292**) (160mg, rund 8h Dauer) [140], und 6BR-MDA (**296**; 2-BR-4,5-MDA) erwies sich bei Dosierungen von bis zu 350mg als inaktiv [8, 134].



295; 6CL-MDA

160mg
8h



296; 6BR-MDA

>350mg

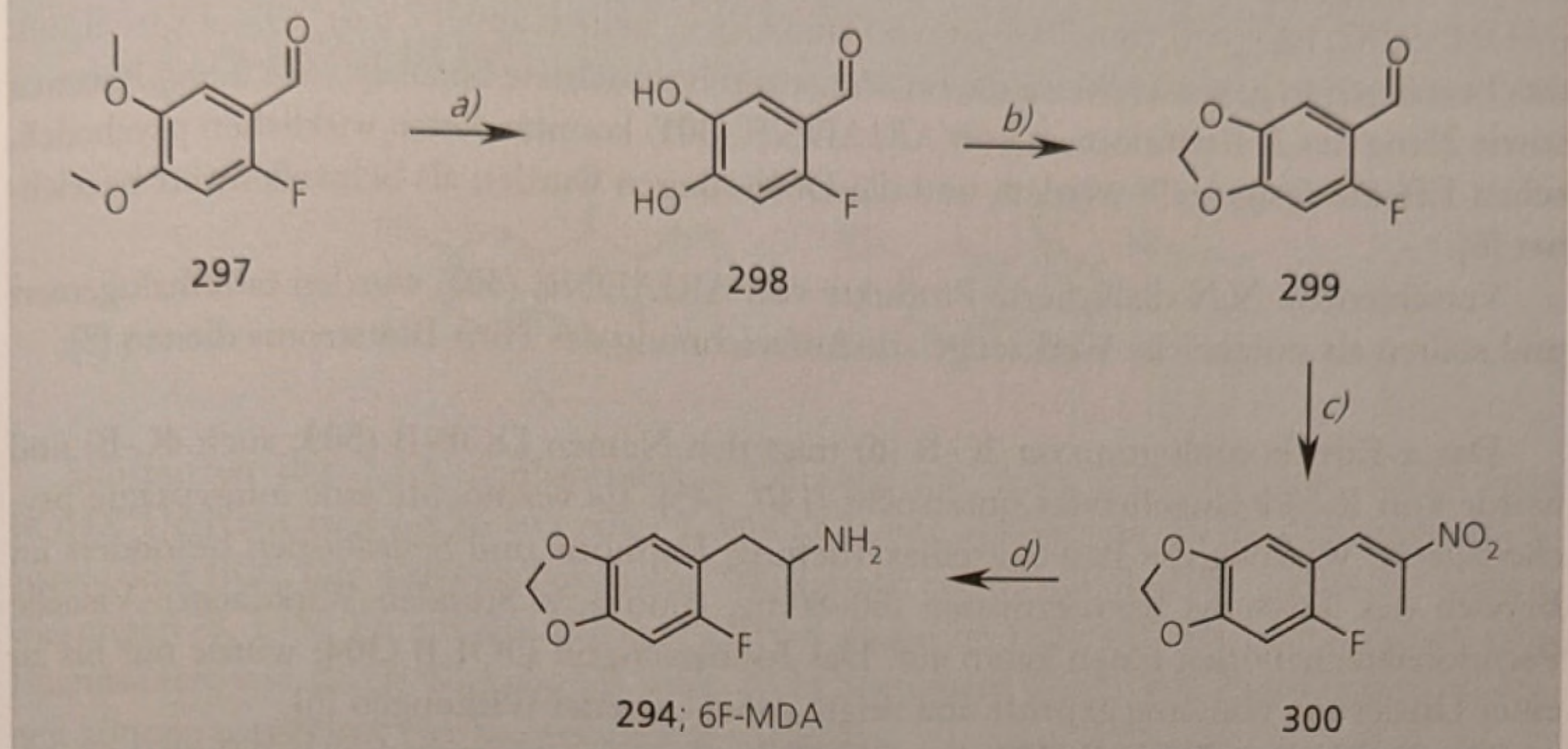
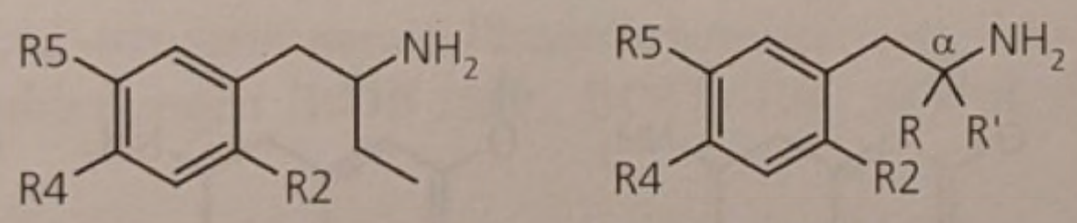


Abb. 17. Syntheseschema für 6F-MDA (**294**). a) BBr_3, DCM; 79%. b) CH_2Br_2, Cs_2CO_3, DMF; 74%. c) $EtNO_2$, AcOH, $BuNH_2$, mol. Sieb; 98%. d) AlH_3, THF; 81% als Hydrochlorid.

8.5.24. 4C-Derivate und α,α-disubstituierte Phenethylamine



Das Einbringen einer Me-Gruppe in der α-Position von 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen führt zu den *in vitro* und *in vivo* meist mehrfach potenteren Amphetaminen (siehe Kapitel 8.5.15). Das Erweitern zu einer α-Ethylgruppe führt jedoch zu einem drastischen Wirkungsverlust [8]. Die erste untersuchte α-Et-Verbindung war ein Mescalinanalogon und war wirkungslos [8] (siehe Substanz AEM im Kapitel 8.4.3). Das dem DOM (**8**) analoge ARIADNE (**301**; auch 4C-DOM; BL-3912; Dimoxamin) [8, 141] sowie weitere α-Et-Verbindungen wurden hergestellt und untersucht (Struktur **302**, 4-Substituent = Et, Pr, iPr, Bu, Cl, Br, I, SMe, EtO, PrO, iPrO, OH, NO_2, NH_2, die *R*- sowie *S*-Enantiomere wurden *in vivo* an Ratten und Katzen untersucht; *R*>*S* Enantioselektivität) [142]. Obwohl keine direkte psychedelische Wirkung festgestellt wurde, bestanden Hinweise und die Hoffnung, diese Substanzen zu therapeutischen Zwecken nutzen zu können, was schließlich auch Patente hervor brachte [143, 144]. Die Substanzen sollten die Lernkapazität von Säugetieren, inklusive Menschen, erhöhen, ohne dass sie dabei eine amphetaminähnliche, das Zentralnervensystem stimulierende Wirkung hervorrufen. Man spricht in diesem Zusammenhang von Nootropika oder Smart Drugs.

In DOM-trainierten Ratten (DOM ED_{50}= 0.45mg/kg) erfolgte eine um das 10-fache reduzierte Generalisierung mit ARIADNE (**301**, ED_{50}= 6.4mg/kg) [14], und für Amphetamin substituierte **301** nur partiell [191]. Interessanterweise vermochte ARIADNE (**301**,

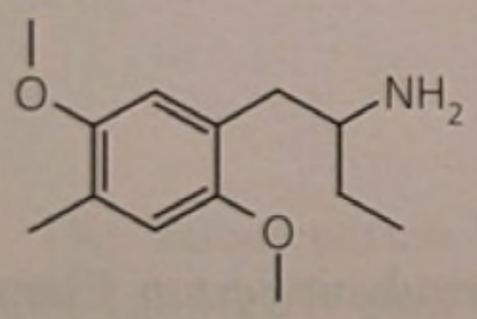
ED_{50}= 1.3mg/kg) in MDMA-trainierten Ratten immerhin halb so potent zu substituieren (MDMA; **282**, ED_{50}= 0.76mg/kg, ist ein Entaktogen, siehe Kapitel 7.5.6) [191]. Diese Resultate bestätigen in gewisser Weise die im Menschen beobachtete Sachlage: Mit 32mg Racemat sowie 25mg des *R*-Enantiomers von ARIADNE (**301**) konnten keine wirklichen psychedelischen Effekte festgestellt werden, und die Dosierungen wurden als Schwellenwert bezeichnet [8].

Verschiedene *N*,*N*-dialkylierte Produkte von ARIADNE (**301**) wurden radiohalogeniert und sollten als potenzielle Werkzeuge zur Aufzeichnung des Hirn-Blutstroms dienen [8].

Das α-Ethylhomologon von 2C-B (**6**) trägt den Namen DOB-B (**303**; auch 4C-B) und wurde von *Rausch* eingehender untersucht [140, 145]. Es vermochte eine ausgeprägte psychedelische Wirkung mit Bewusstseinsvertiefung, Euphorie und Sensationen besonders im Bereich des Tastsinns hervorzurufen (50–80mg, rund acht Stunden Wirkdauer). Visuelle Pseudohalluzinationen traten kaum auf. Das Iodoanalogon DOI-B (**304**) wurde nur bis zu einer Dosierung von 4mg geprüft und zeigte dabei keinerlei Wirkungen [8].

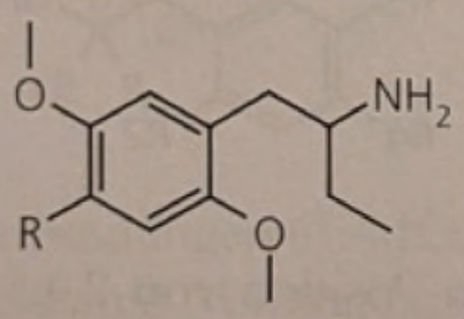
Die Verbindung DOB-B (**303**, K_i= 7.6nM) bindet zwar mit recht hoher Affinität an den [^{125}I]DOI markierten r5HT$_{2A}$-Rezeptor, es zeigte in diesem Versuch jedoch eine rund 70-fach reduzierte Affinität im Vergleich zu DOB (**2**, K_i= 0.1nM) [57]. Zudem zeigte DOB-B (**303**, 15%) in einem Calcium-Mobilisierungs-Assay nur knapp die Hälfte der intrinsischen Aktivität von DOB (**2**, 38%) [57]. Diese tiefe *Efficacy* ist ein weiterer Erklärungsansatz für die deutlich tiefere *In-vivo*-Aktivität von DOB-B (**303**).

Von 2C-T (**124**), 2C-T-2 (**125**) und 2C-T-7 (**126**) wurden α-Ethylanaloga, in einer Reihe *S*-haltiger α-alkylierter Phenethylamine, als selektive und reversible Monoaminooxidase A (MAO-A)-Hemmer geprüft [72] (Strukturen nicht gezeigt).

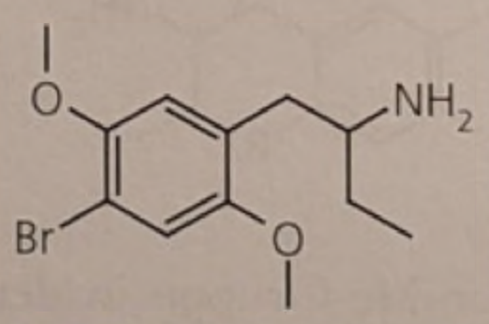


301; ARIADNE

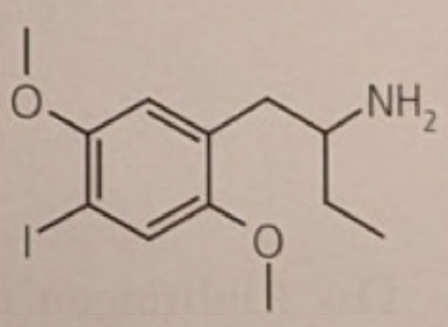
>32mg
>25mg *R*-Isomer



302



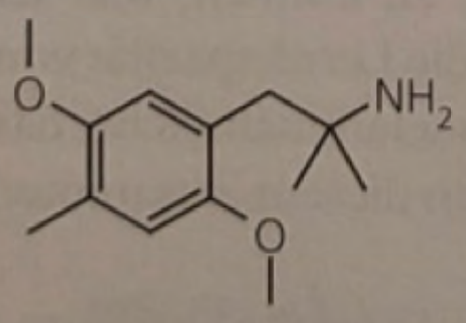
303; DOB-B (4C-B)
50-80mg
~8h



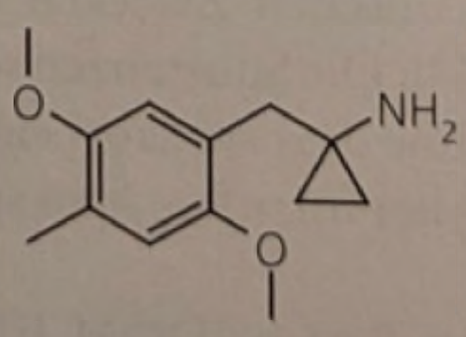
304; DOI-B

>4mg

Die beiden α,α-dialkylierten Substanzen CHARMIAN (**305**) und das Cyclopropylanalogon **306** dienten zu Berechnungen von Konformationen der Seitenkette [146]. In Tierstudien erwies sich **305** als massiv weniger potent im Vergleich zu DOM (**8**) [8].

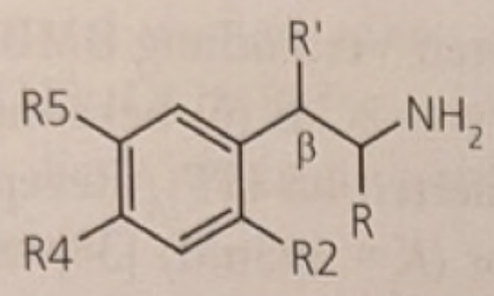


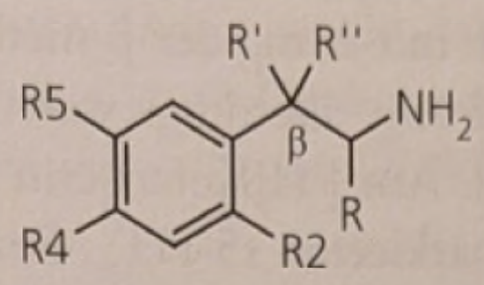
305; CHARMIAN



306

8.5.25. Substituenten in der β-Position von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen

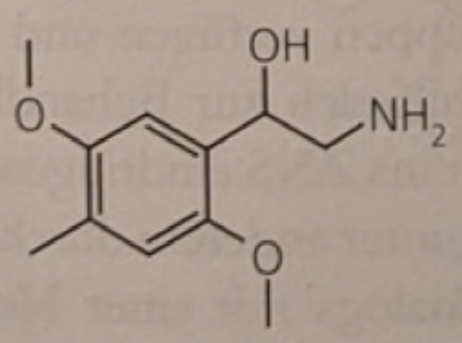




Substanzen der 2,4,5-trisubstituierten Derivate mit einer β-HO-Gruppe nennt man BOHX-Derivate, und solche mit einer β-MeO-Gruppe gehören zu der BOX-Familie (Benzyloxy oder BO). Die wenigen bekannten Substanzen zeigen mehrheitlich physische Nebenwirkungen [8, 145]. Durch das chirale Zentrum liegen im Falle von Phenethylaminen zwei Enantiomere vor, deren Wirkung bis anhin nicht untersucht wurde. Bei Phenylisopropylaminen können insgesamt vier Stereoisomere vorliegen.

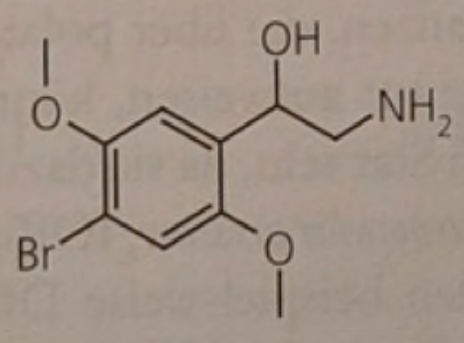
Die Substanz BOHD (**307**) zeigte bis 50mg keine psychoaktive Wirkung, jedoch wurden kardiovaskuläre Effekte beobachtet (Senkung des Blutdruckes) [8]. Es wurde (zusammen mit seinem α-Me-Analogon) 1970 von *Ho*, *Tansey* und *McIsaac* synthetisch beschrieben [147]. Die Substanz **307** trägt wie viele vermarktete β-Rezeptorenblocker eine Phenylethanolaminstruktur, was die kardiovaskulären Effekte zu erklären vermag. Das Bromoanalogon BOHB (**308**) zeigte ab einer Dosierung von 30mg vor allem bei geschlossenen Augen eine subtile „*Imagery*" [145]. Auch hier sind gelegentlich unangenehme Nebenwirkungen wie Körperrieseln und Kältegefühl aufgetreten.

Wird eine MeO-, EtO- [8, 145] oder gar eine Me-Gruppe [37] in der β-Position von bereits psychoaktiven 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen eingeführt, so erhält man ebenfalls psychoaktive Verbindungen (BOB (**309**), BOD (**310**), BOED (**311**) und BMB (**312**));



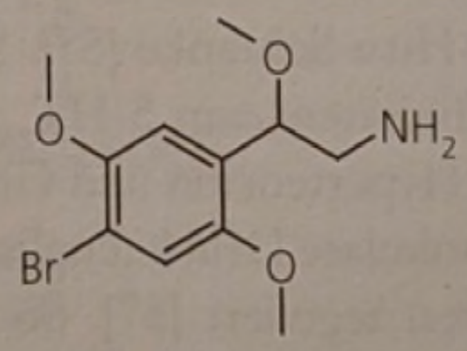
307; BOHD

>50mg



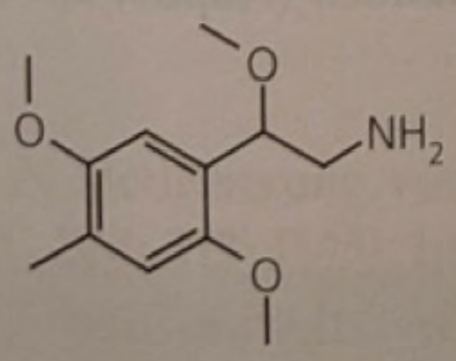
308; BOHB

30mg oder mehr



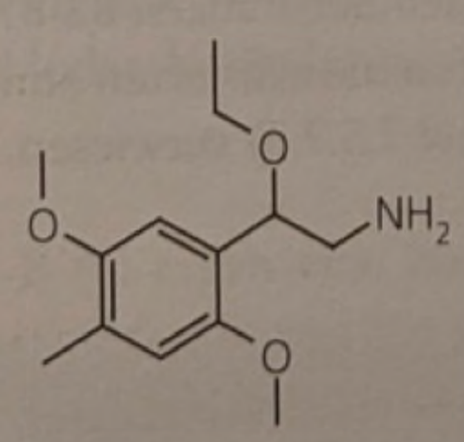
309; BOB

10-20mg
10-20h



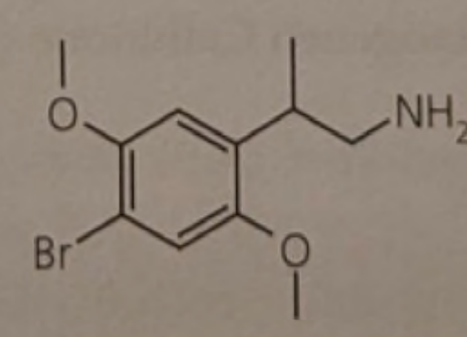
310; BOD

15-25mg
8-16h



311; BOED

70-75mg
~10h



312; BMB

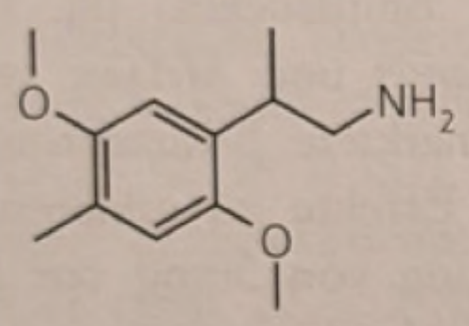
20mg
~8h

die Wirkungen unterscheiden sich jedoch teils drastisch. Die β-MeO-Substanz BOB (**309**) erwies sich ungefähr gleich potent wie 2C-B (**6**), genaue Tests mussten jedoch wegen starken Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden [8, 145]. Die Wirkungen der einzelnen Enantiomere von BOB (**309**) sind nicht bekannt.

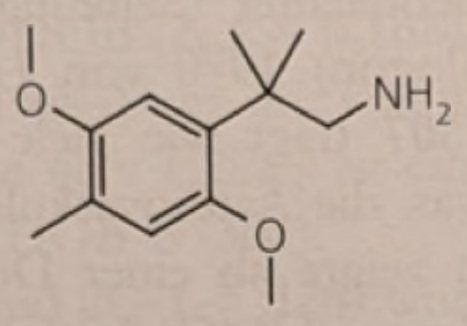
Ein erster Versuch mit 20mg der β-methylierten Verbindung BMB (**312**) zeigte das Vorhandensein einer Wirkung, allerdings waren die von 2C-B (**6**) bekannten typischen Effekte weitgehend abwesend. Am [^{3}H]Ketanserin markierten h5-HT$_{2A}$-Rezeptor (K_i= 312nM) sowie [^{3}H]Mesulergin markierten r5-HT$_{2C}$-Rezeptor (K_i= 395nM) [38] erwies sich BMB (**312**) als deutlich weniger affin als 2C-B (**6**) (K_i= 34 und 36nM, respektive, Rattenhirnhomogenat, Frontalkortex [2]). Man beachte, dass BMB (**312**) sozusagen als Substruktur in den Benzocycloalkenen **228** und **379** enthalten ist (siehe Kapitel 8.5.27.1).

Im Jahre 1974 zeigten *Aldous* et al. an einem Kaninchen-Hyperthermiemodell die Wirkungslosigkeit der β-methylierten Substanzen **313**-**315** [24].

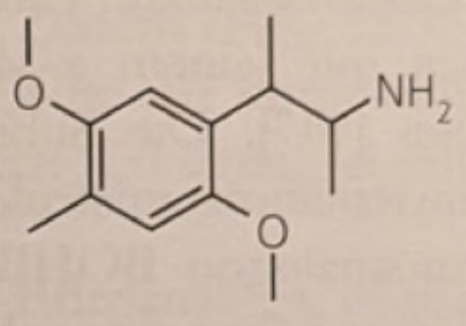
β-MeO- und/oder β-EtO-Analoge von 2C-B (**6**), 2C-I (**179**), 2C-E (**9**) sowie 2C-T-7 (**126**) wurden synthetisch beschrieben [148].



313; BMD



314



315

Allgemein scheinen Me- sowie OH- und Keto-Gruppen (Keto: arylunsubstituiert, 4-MeO und 2,4-MeO-Analoge) in der β-Position die *In-vivo*-Aktivität herabzusetzen [24, 27]. Vermutlich verhindern die polaren β-oxidierten Substanzen eine ausreichende Überwindung der Blut-Hirn-Schranke [57]. Substanzen, die über polare Gruppen verfügen und dennoch hohe Affinitäten zum 5-HT$_{2A}$-Rezeptor aufweisen, könnten hilfreich zur Behandlung von okularer Hypertension und Grünem Star sein, da sie dazu nicht ins ZNS eindringen müssen. Der intraokulare Druck (englisch: *intraocular pressure*, IOP) wird unter anderem durch 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren reguliert [57]. So wurden beispielsweise DOB-Analoga mit einer MeO- oder HO-Gruppe in β-Position auf die Rezeptoraffinität sowie Senkung des IOP geprüft [57, 149]. Das Konzept wurde zudem mit erfolgversprechenden Resultaten an okular-hypertensiven Affen getestet [57, 149]. Das Konzept der Einführung polarer Gruppen in potente 5-HT$_{2A}$-Agonisten wurde auch mit den Substanzen **82**-**87** (siehe im Kapitel 8.5.4) erprobt.

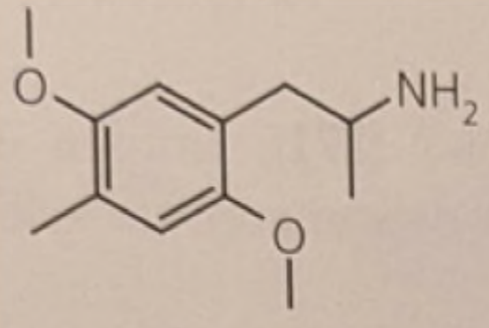
Es sei hier noch auf die β-ketofunktionalisierten stimulierenden (Kapitel 3.5 und 6.3.6) und entaktogenen Cathinone (Kapitel 7.5.7.3) verwiesen.

8.5.26. *N*-Substitution von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen

Einerseits wurde der Einfluss von *N*-Alkyl-, andererseits derjenige von *N*-Heterogruppen-Substituenten geprüft.

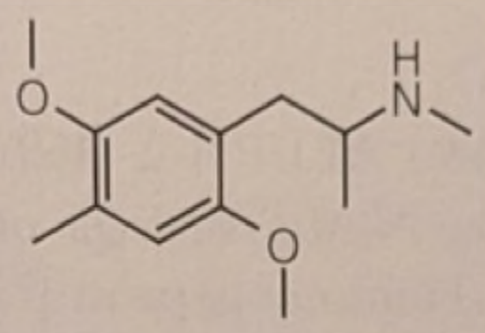
Allgemein ist bekannt, dass das Einführen von Alkylsubstituenten am Stickstoff von

psychedelischen Phenylalkylaminen eine Abnahme der HT_2-Rezeptoraffinitäten zur Folge hat [29, 150, 151]. Die Wirkungsabschwächung konnte mit den potenten Substanzen DOB (**2**) und DOM (**8**) im Menschen bestätigt werden [8]: *N*-Methyl-DOM (**316**; BEATRICE) und METHYL-DOB (**317**) erwiesen sich im Vergleich zu den beiden unmethylierten Verbindungen als massiv weniger aktiv; die aktive Dosis wurde dabei noch nicht eruiert. METHYL-DOET (**318**; DOETM) erwies sich bei einer Dosierung von 18mg bereits als deutlich aktiv [140]; die Wirkungen wurden im Vergleich zu DOET (**14**) als ruhiger und angenehmer beschrieben.



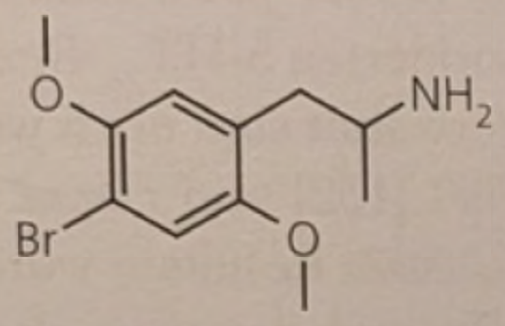
8; DOM

3-10mg
14-20h



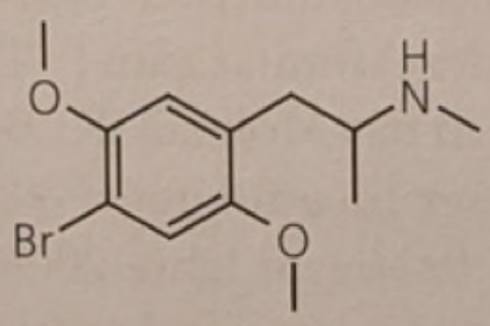
316; METHYL-DOM

>30mg



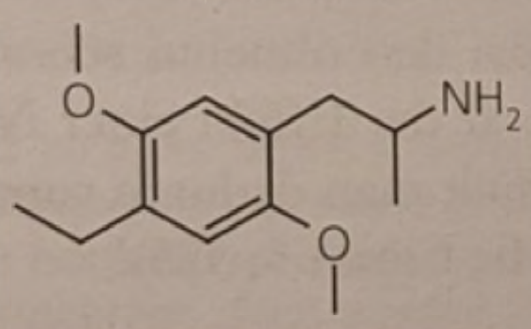
2; DOB

1-3mg
18-30h



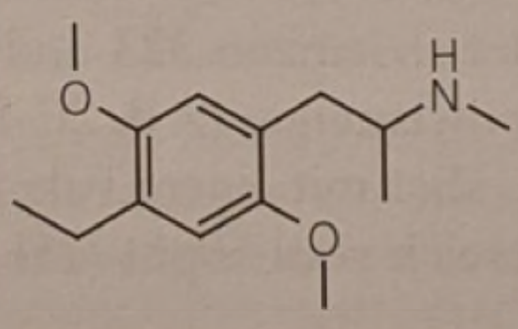
317; METHYL-DOB

>8mg



14; DOET

2-6mg
14-20h

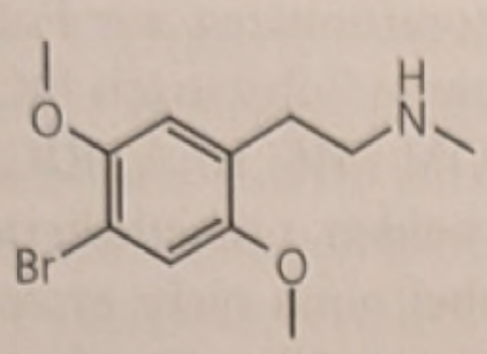


318; METHYL-DOET

18mg
8-10h

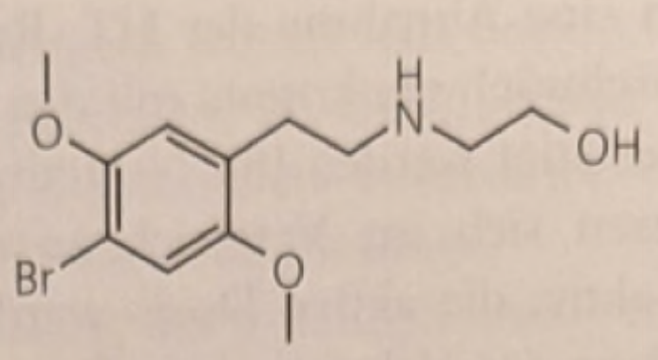
Bei den Phenylalkylaminen, die an Monoamintransportern und weniger ausgeprägt an Serotoninrezeptoren wirken, bewirkt die *N*-Methylierung wie z. B. bei Amphetamin oder MDA eher eine Verstärkung und/oder Veränderung der Effekte (siehe Kapitel 3.1.1 und 7.5.7.1).

Die *N*-Methylierung von 2C-B (**6**) ergab eine im Menschen völlig wirkungslose Substanz (2C-BM; **319**) [145]. Interessanterweise wurden bei den *N*-(2-Hydroxyethyl)-derivaten 2C-B-EtOH (**320**) und DOB-EtOH (**321**) nahezu keine Unterschiede in der Wirkqualität gegenüber den Ausgangsverbindungen 2C-B (**6**) sowie DOB (**2**) festgestellt [145]. Die aktive Dosis lag jedoch rund 6-mal höher, somit erfolgte eine Wirkungsabschwächung um den Faktor 6. Möglicherweise vermag der Körper diese Moleküle in die jeweiligen aktiven Ausgangsverbindungen zu metabolisieren.



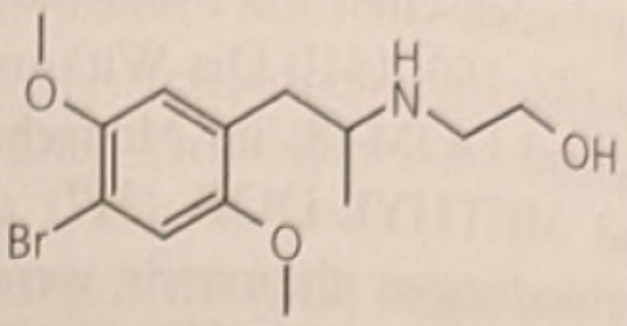
319

2C-BM



320

2C-B-EtOH



321

DOB-EtOH

Von ALEPH (**168**), ALEPH-2 (**169**), ALEPH-7 (**171**), wurden die *N*-Methylanaloga (sowie 4C-T-Derivate, *N*-Me-Analoga und Positionsisomere) als selektive und reversible Monoaminoxidase A-Hemmer geprüft [72].

Das simple Alkylieren hochaffiner 2,4,5-trisubstituierter Phenylalkylamine führt zusammengefasst eindeutig zu einem Affinitäts- und *In-vivo*-Wirkungsverlust. Etwas anders sieht es bei einem *N*-Benzylsubstituenten aus. Mitte der 1990er Jahre stellten *Glennon* et al. eine 2–3-fache Zunahme der Affinität zum [^{125}I]-DOI markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptor durch Einführen eines Benzylrests in das Molekül 2C-B (**6**) fest (erwähnt sind noch weitere 4-substituierte *N*-Benzyle) [29]. Dieser Idee folgten *Pertz* et al. 1999 [152] und *Elz* et al. 2002 [153] sowie *Heim* 2004 [154] und *Braden* im Jahre 2006 [151]. *Glennons* Resultate wurden damit mehrfach bestätigt. Zudem erkannte man insbesondere bei Phenethylaminen, die nicht die 2,4,5-Trisubstitution tragen, eine Zunahme der HT$_{2A}$-Rezeptoraffinität (Abb. 18; h5-HT$_{2A}$-Rezeptor; (±)-[^{125}I]DOI markiert): Es konnten durch *N*-Benzylsubstituenten auch ohne das 2,4,5-Trisubstitutionsmuster Affinitäten nahezu im Bereich von 2C-I (**179**) zum 5-HT$_{2A}$-Rezeptor erzielt werden (z. B. Substanzen **323** und **324**). Bei den ohnehin schon potenten 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen (z. B. 2C-I; **179**) war der Effekt einer *N*-Benzylierung nicht mehr so dramatisch, aber mit einem Faktor 17 erhält man dadurch super-potente Liganden mit K_i-Werten im Bereich vom 50pM (25I-NBOMe; Cimbi-5; **325**)!

In einem funktionellen Phosphoinositidhydrolyse-Versuch (geklonte h5-HT$_{2A}$-Rezeptoren) zeigte 25I-NBOMe (**325**; EC_{50}= 0.44nM; 81% der 5-HT-Stimulation) agonistischen Charakter und eine Potenz weit über der von 2C-I (**179**; EC_{50}=2.54nM; 82% der 5-HT-Stimulation) [151]. Somit zählt 25I-NBOMe (**325**) zu den 5-HT$_{2A}$-Agonisten mit einer der höchsten Affinitäten und funktionellen Potenz.

Die *N*-benzylierten Phenylalkylamine zeigten nur mäßige 5-HT$_{2A}$- *vs.* 5-HT$_{2C}$-Subtyp-Selektivität [151, 155, 193]. Nahezu alle *N*-Benzylsubstituenten führten zu einer Erhöhung der Affinität (Tabelle 17). Es wird eine zusätzliche Interaktion der *N*-Benzylgruppe mit Phe339$^{(6.51)}$ der transmembranen Helix TM6 angenommen [155]. Diese scheint derart ausgeprägt zu sein, dass das strukturelle Erfordernis einer 2,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem 4-Rest nicht mehr nötig, ist um Agonisten für den 5-HT$_{2A}$-Rezeptor zu erhalten. Allerdings ist anzumerken, dass 24-NBOMe (**323**; EC_{50}=4.0nM; 89% der 5-HT Stimulation) oder 25H-NBOMe (**324**; EC_{50}=15.3nM; 88% der 5-HT Stimulation) eine tiefere Potenz als 25I-NBOMe (**325**) aufweisen.

Interessanterweise bewirkte beim α-Methylderivat DOI (**43**) das Einführen des effizientesten Substituenten (2-MeO-benzyl) einen Affinitätsverlust (Substanz DOI-

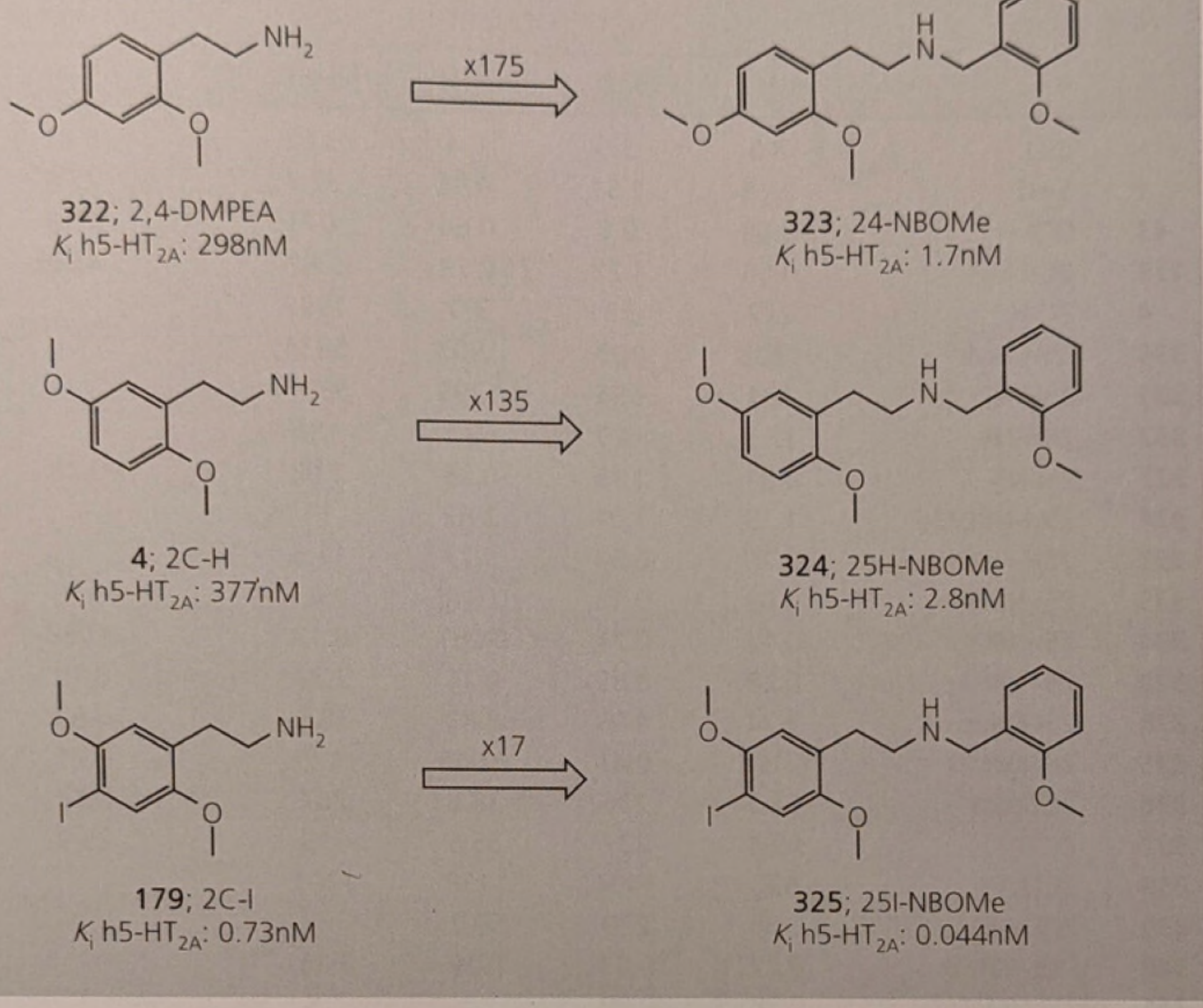


Abb. 18. Im Gegensatz zu einer simplen *N*-Alkylierung, bei der ein deutlicher Affinitätsverlust erfolgt, geht mit einer *N*-Benzylierung (insbesondere 2-MeO-Benzyl) eine dramatische Affinitätssteigerung einher. Bei den ohnehin schon hochaffinen 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen (z. B. 2C-I, **197**) ist dieser Effekt nicht mehr so ausgeprägt, doch werden dadurch superpotente Liganden erhalten (z. B. **325**).

NBOMe; **326**, siehe Tabelle 17) [155]. Die funktionelle Potenz wurde gesenkt, und die intrinsische Aktivität nahm ab (r5-HT_{2A} PI Hydrolyse; **43** *vs.* **326**; EC_{50}= 19.2nM *vs.* 36.1nM; 77% *vs.* 43% der 5-HT Stimulation).

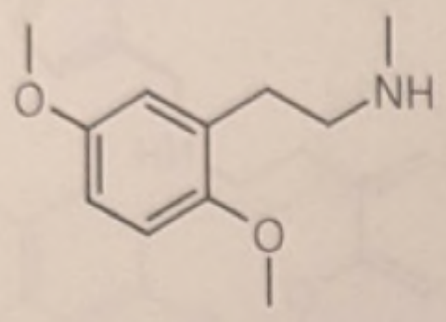
Verschiedene *N*-Benzylderivate wurden an geklonten r5-HT_{2A}-Rezeptoren auf die Fähigkeit geprüft, die Hydrolyse von Phosphatidylinositiden (PI) zu stimulieren [155]. Die meisten Verbindungen erwiesen sich als relativ potente Agonisten und zeigten robuste intrinsische Aktivitäten, mit der Ausnahme von beispielsweise 25I-NB (**327**), 25I-NNap (**328**), 25I-NBF (**329**) sowie DOI-NBOMe (**326**), die alle schwache partielle Agonisten waren.

Einige der geprüften *N*-Benzylverbindungen setzen Arachidonsäure (AA) frei, wobei sie etwas selektiver für PI:AA sind, d.h. sie stimulieren bevorzugt den Phosphoinositid (PI)-Umsatz [156].

Es wurden eine weitere Reihe von *N*-benzylierten Phenethylaminen (**332-335** sowie **340-357**) und rigide Analoga (z. B. Substanzen **336-339**) geprüft [43]. In Tabelle 17 sind die dazugehörigen Affinitäten zu finden.

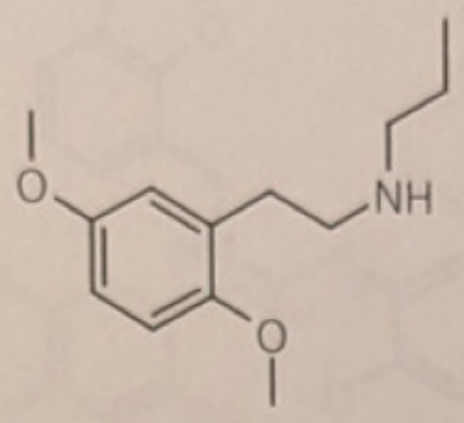
Tabelle 17. Affinitäten zu 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren diverser *N*-substituierter Phenethylamine [43].

Nr.	Name	K_i [^{125}I]DOI (nM)				K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)
		r5-HT_{2A}	r5-HT_{2C}	h5-HT_{2A}	h5-HT_{2C}	h5-HT_{2A}
-	LSD	3.5	5.5	0.4	3.62	0.81
1	5-HT	20.8	1.51	4.84	37.7	77.6
43	DOI	0.65	0.8	0.64	1.71	4.13
179	2C-I	0.65	1.22	0.73	1.82	4.52
4	2C-H	227	55	377	1999	
330	25H-NMe	1286	206	1907	5934	
331	25H-NPr	734	656	1295	3597	
332	25H-NB	17.5	14.7	68.1	184	
327	25I-NB	0.31	1.15	0.25	1.08	0.28
324	25H-NBOMe	1.19	1.01	2.83	11	
333	25H-NBOH	2.76	6.54	3.73	11.6	
325	25I-NBOMe	0.09	0.13	0.044	0.43	0.15
334	25I-NBOH	0.12	0.21	0.061	0.13	0.068
329	25I-NBF	0.28	0.85	0.26	2.36	0.19
328	25I-NNap	3.74	176	4.83	38.9	6.68
335	25I-NBMD	0.193	0.41	0.049	1.7	0.21
336	2CBecca	53.3	236	38.8	267	63.4
337	2CJP	19.4	227	36.5	318	25.9
338	2CLisaH	690	1404	1158	1303	
339	2CLisaB	45	270	50.2		
340	DOI-NBMD	0.27	0.43	0.29	3.14	
341	25I-NMeFur	0.78	0.99			
342	25I-NMeThiop	0.45	0.59	1.02		
343	25I-NMePyr	3.45	5.81			
344	25I-NBCN	276	23.2			
345	25I-NMeInd	2.67	11.8			
346	25I-NBAm	0.84	0.73	1.18		
347	25I-N1Nap	1.07	14			
348	25I-NBMeOH	0.44	0.43	0.79		
349	25I-NDHF	0.026	1.03			
350	25I-N2Nap3OH	664				
351	25I-N1Nap2OH	3552				
352	25I-NB34MD	0.69				
353	25I-NBOH45MD	0.82				
354	25I-N2Nap1OH	0.45				
355	25I-NBpTFM	205				
356	25I-NBTFM	1.31				
357	25I-NBpF	37.3				
326	DOI-NBOMe	0.78	21			



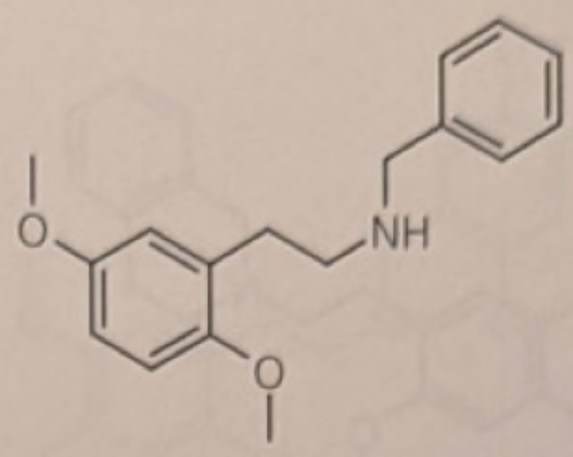
330

25H-NMe



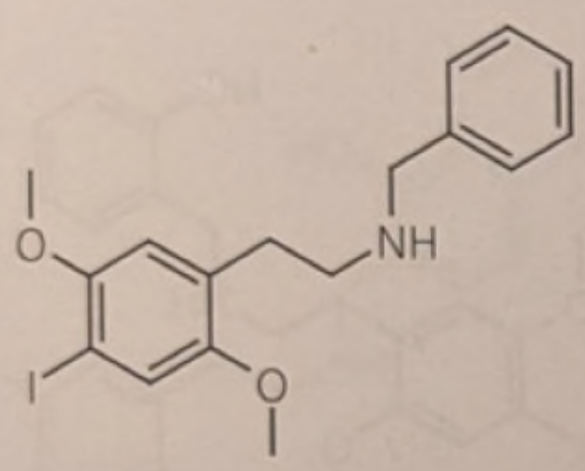
331

25H-NPr



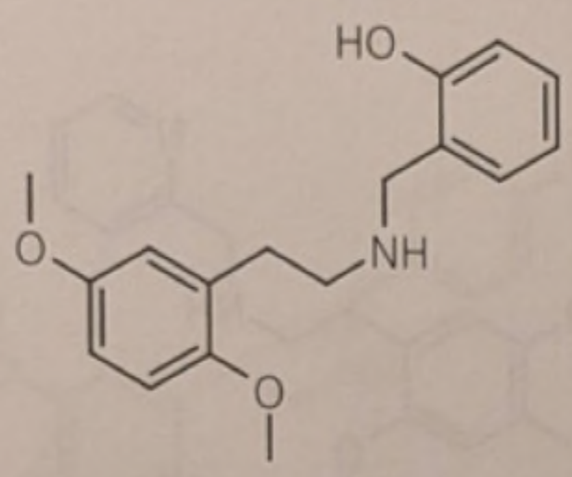
332

25H-NB



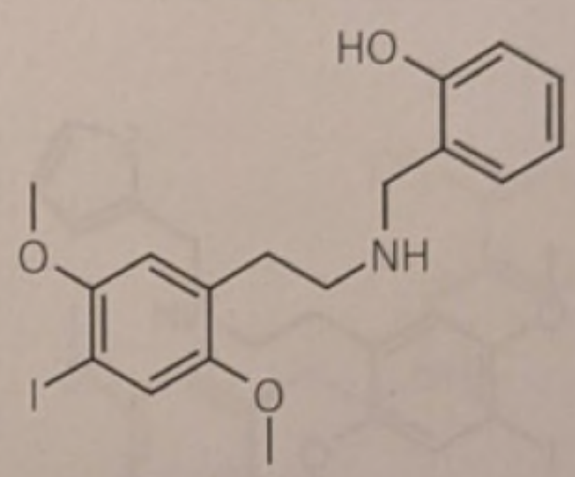
327

25I-NB



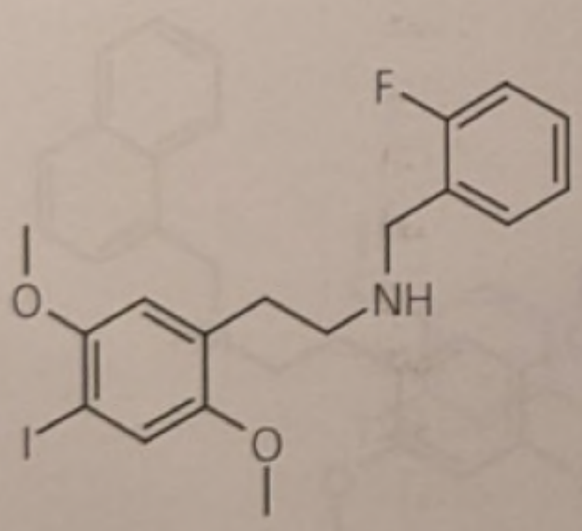
333

25H-NBOH



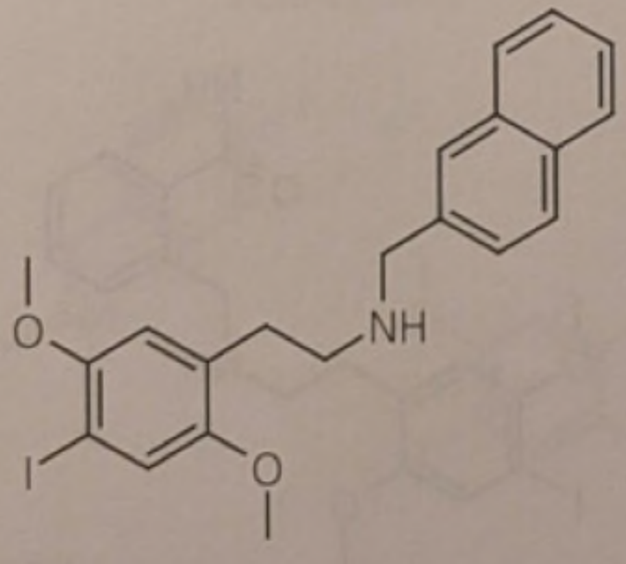
334

25I-NBOH



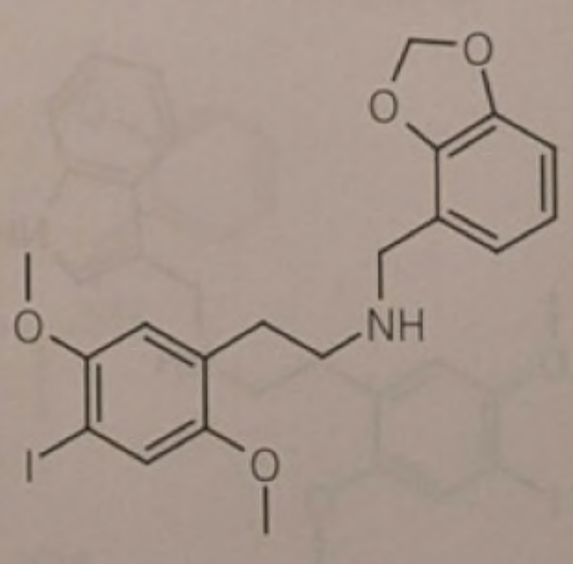
329

25I-NBF



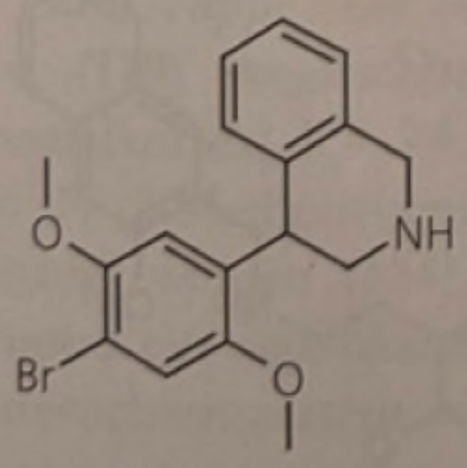
328

25I-N2Nap



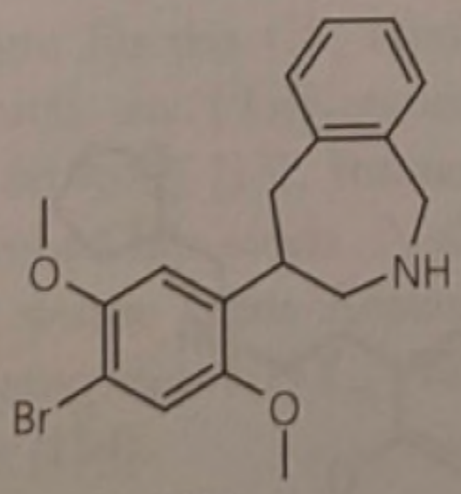
335

25I-NBMD



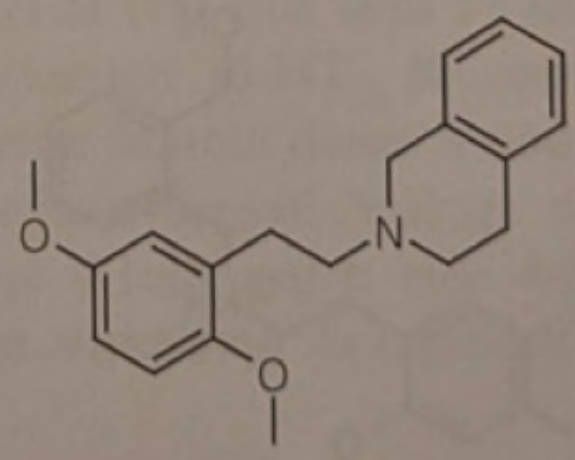
336

2CBecca



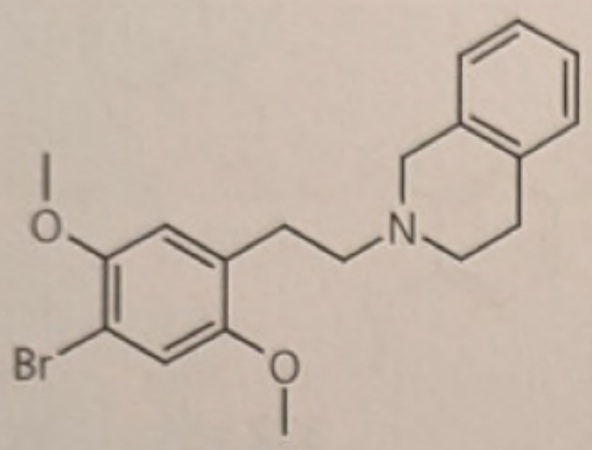
337

2CJP



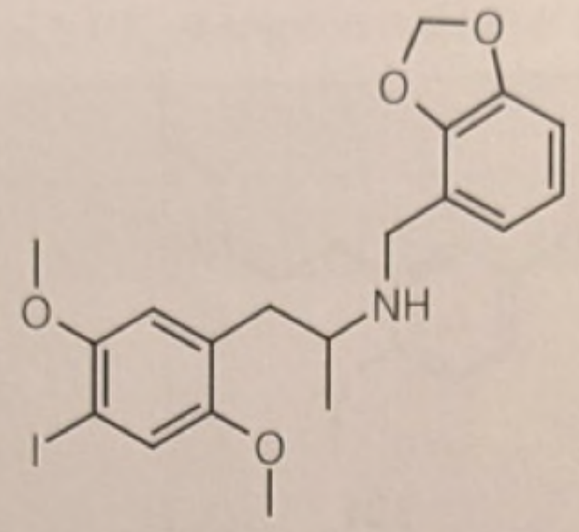
338

2CLisaH



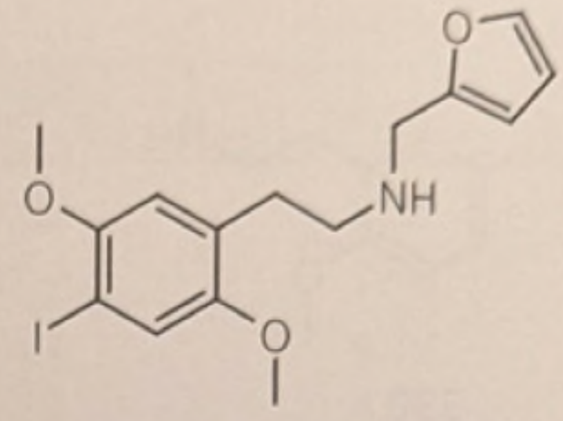
339

2CLisaB



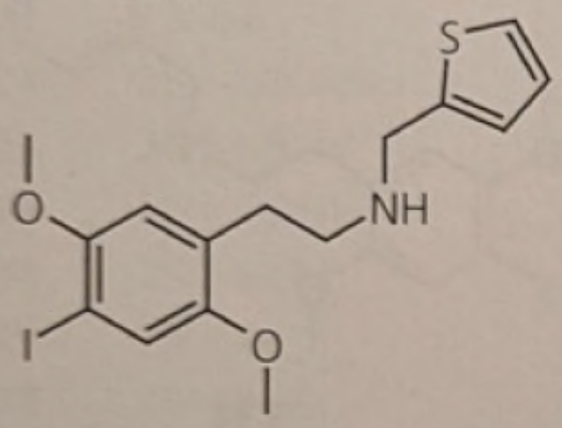
340

DOI-NBMD



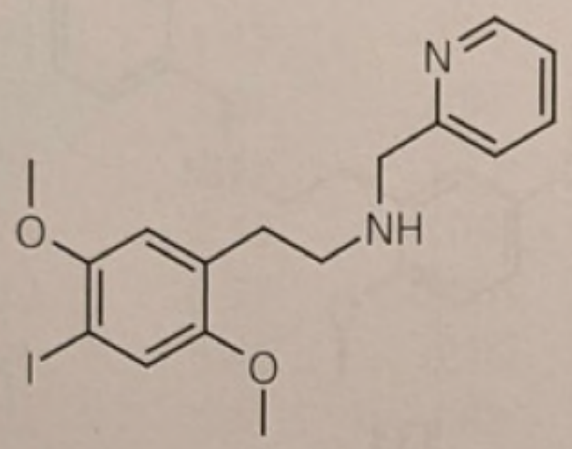
341

25I-NMeFur



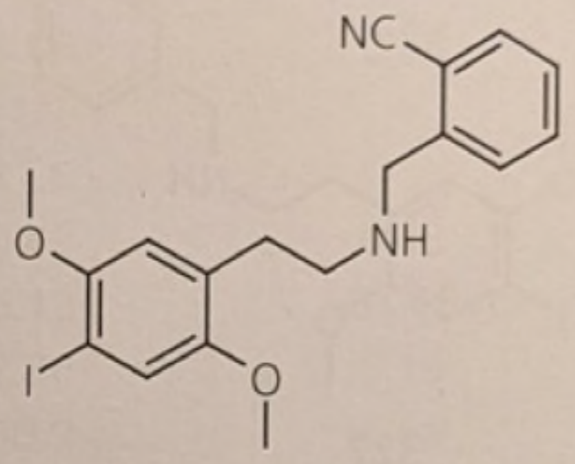
342

25I-NMeThiop



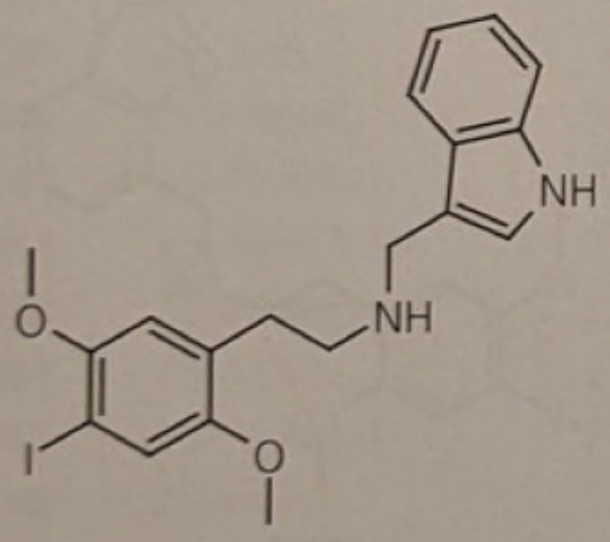
343

25I-NMePyr



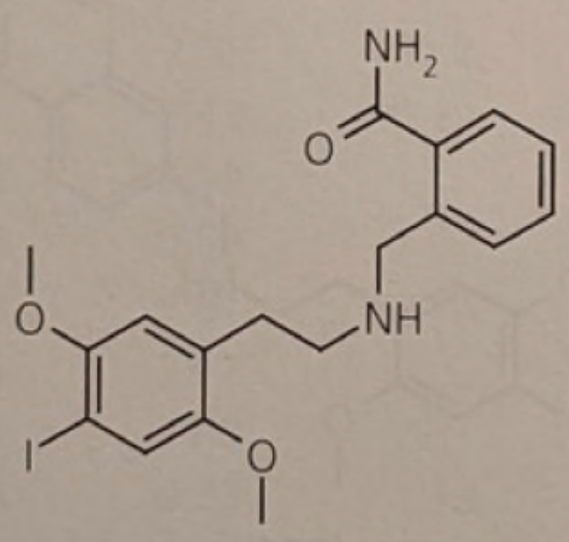
344

25I-NBCN



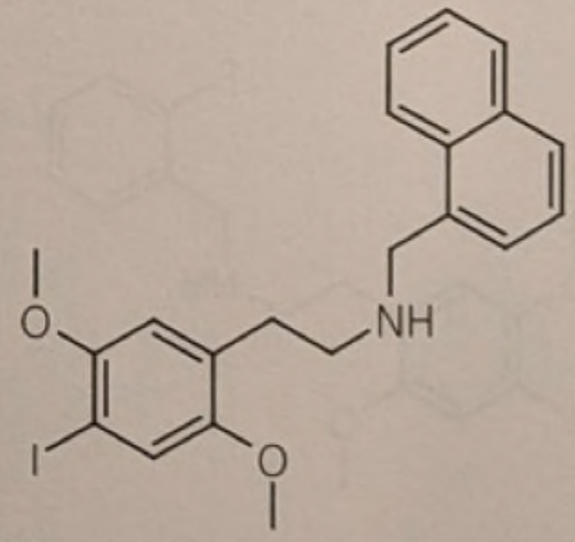
345

25I-NMeInd



346

25I-NBAm



347

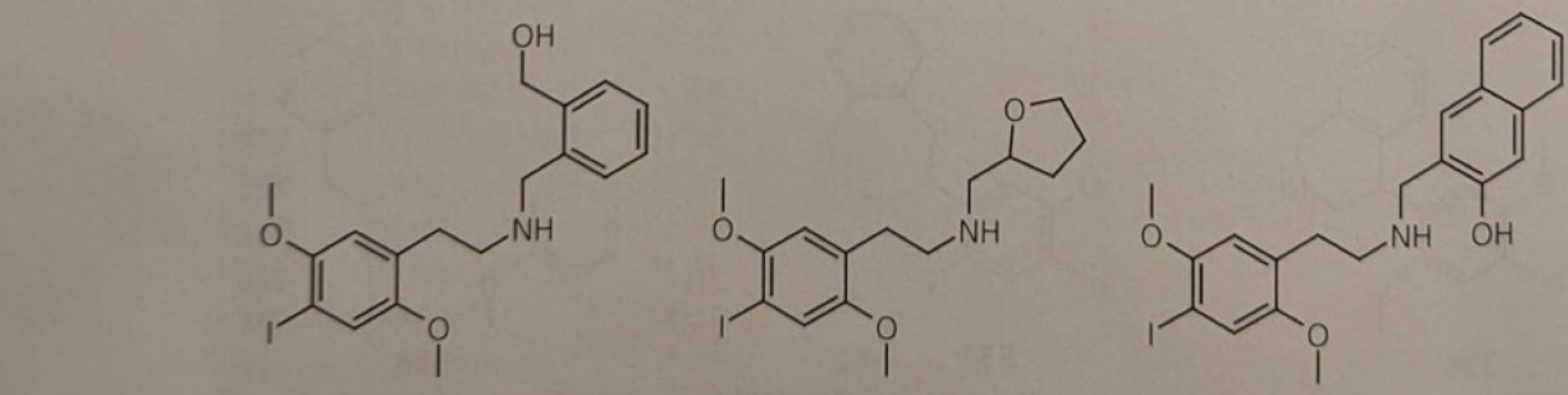
25I-N1Nap

348

25I-NBMeOH

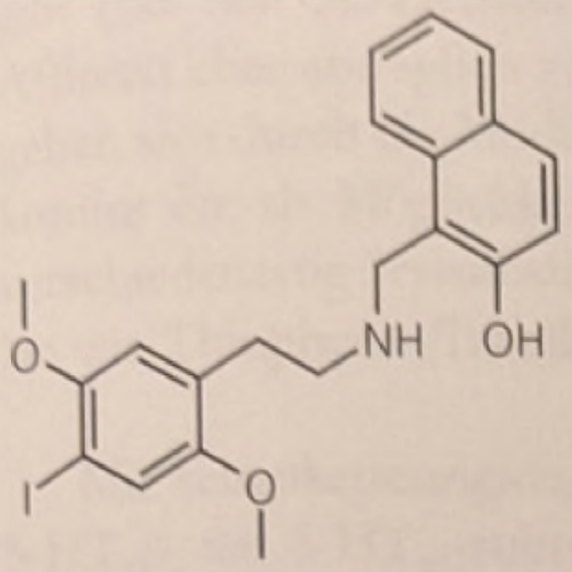
349

25I-NDHF



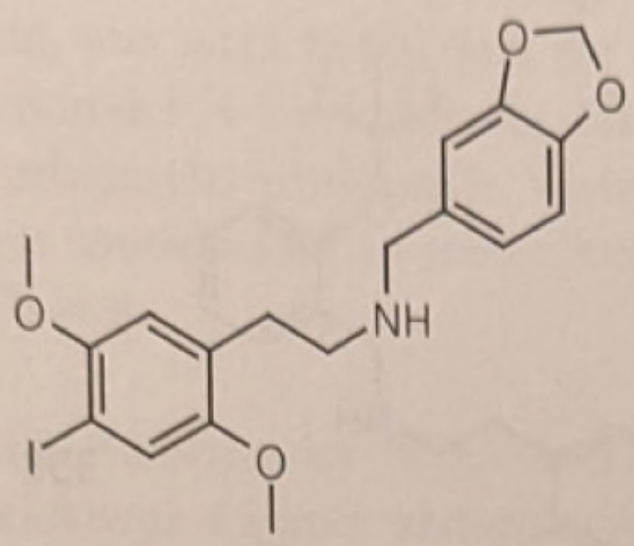
350

25I-N2Nap3OH



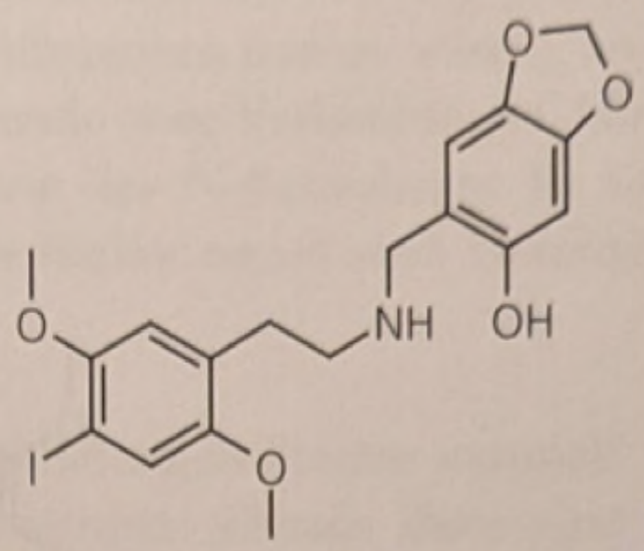
351

25I-N1Nap2OH



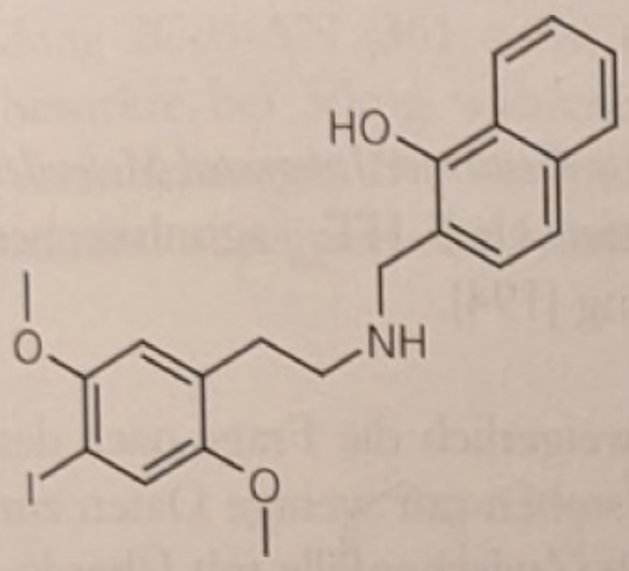
352

25I-NB34MD



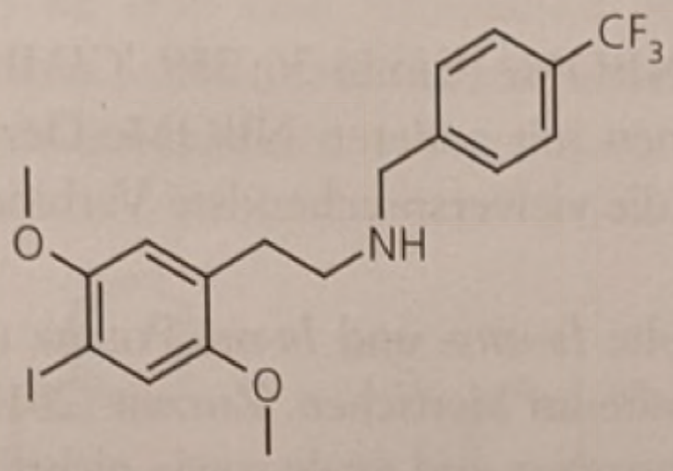
353

25I-NBOH45MD



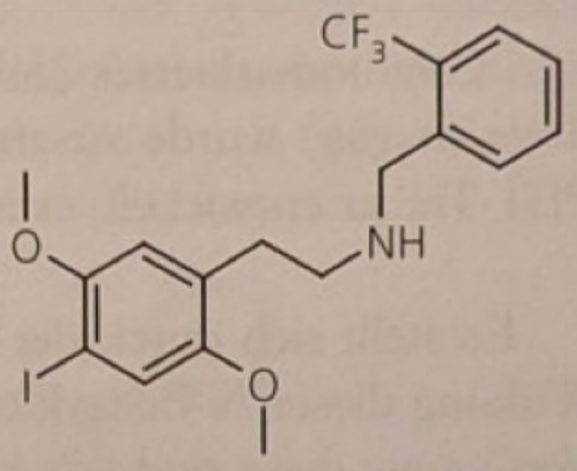
354

25I-N2Nap1OH



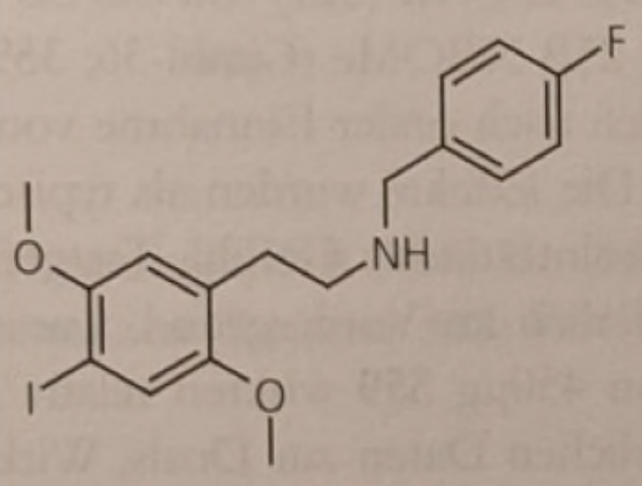
355

25I-NBpTFM



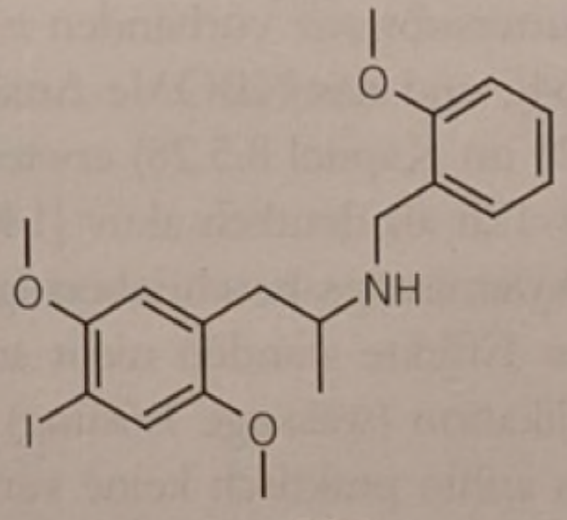
356

25I-NBTFM



357

25I-NBpF

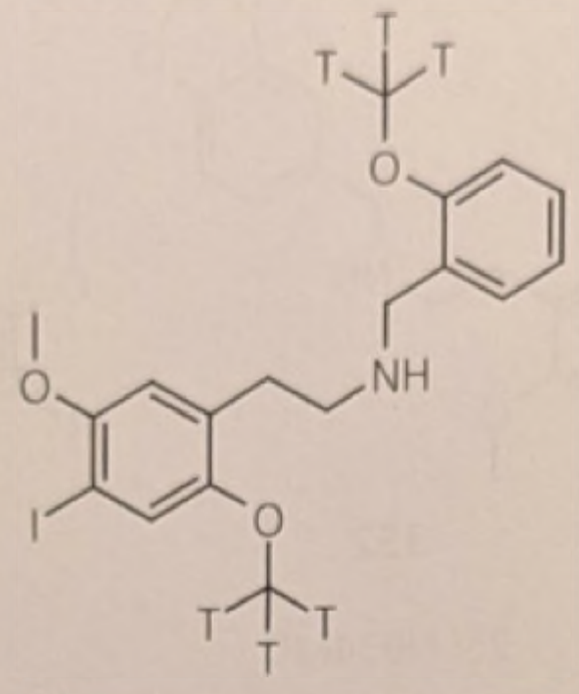


326

DOI-NBOMe

Die Gruppe von *Nichols* zeigte für das CF_3-Derivat 2C-TFM (**41**) eine dem I-Derivat 2C-I (**179**) vergleichbare Affinität zu [^{3}H]Ketanserin markierten r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex; K= 74.5nM *vs.* 80.9nM) [13]. Interessanterweise konnte dieser Trend bei den *N*-(2-Methoxybenzyl)- (Cimbi-138) sowie *N*-(2-hydroxybenzylierten)-Analoga nicht bestätigt werden [154], und es wurde beim Austausch eines 4-Iods gegen eine 4-CF_3-Gruppe ein signifikanter Rückgang der 5-HT_{2A}-Aktivität an vaskulären Rezeptoren der Rattenschwanzarterie beobachtet [154].

Die Substanz 25I-NBOMe (auch INBMeO oder Cimbi-5; **325**) wurde mit ihrer hohen Affinität als selektiver Radioligand (Struktur [^{3}H]INBMeO; **358**) und als ökonomische Alternative zu [^{125}I]DOI vorgeschlagen [157]. Sie weist einen vergleichbaren Nutzen auf wie [^{3}H]Ketanserin, zeigt jedoch rund 20-mal höhere Affinitäten zu den $HT_{2A/C}$-Rezeptoren.

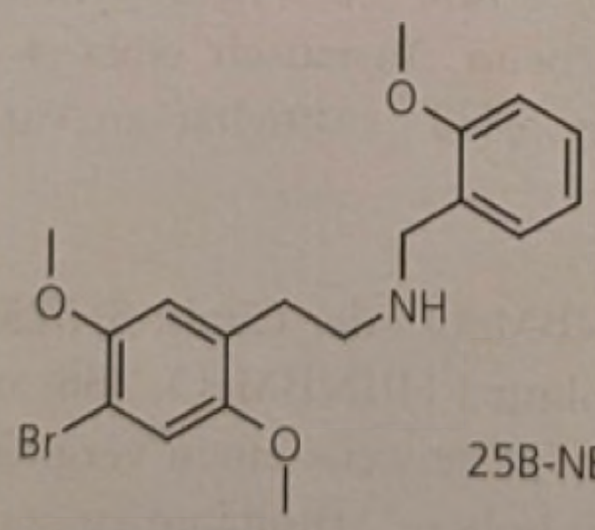


358

[^{3}H]INBMeO

^{11}C-radiomarkiertes 25B-NBOMe (Cimbi-36; **359**. 'CIMBI' = *Center for Integrated Molecular Brain Imaging*) wurde zusammen mit anderen NBOMe-Derivaten als 5-HT_{2A}-agonistischer PET-Tracer entwickelt; es ist die vielversprechendste Verbindung [194].

Es stellt sich durch die hohe *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz unweigerlich die Frage nach der Wirkung dieser *N*-Benzylderivate im Menschen. Zurzeit (2012) stehen nur wenige Daten zur Verfügung; diese sind teils kontrovers und fatale sowie nichtfatale Zwischenfälle mit Überdosierungen wurden dokumentiert [195, 196]. Es könnte sein, dass bei oraler Einnahme, also beim direkten Schlucken, u. U. eine relativ rasche *N*-Debenzylierung erfolgt, wonach dann nur noch die Muttersubstanz vorhanden ist. Das 25I-NB (**327**) soll *oral* bis 5mg „nicht hallu-zinogen" sein [64], und das NBOMe-Analog 25B-NBOMe (Cimbi-36; **359**, 5-HT_2-Affinitäten siehe Abb. 28 im Kapitel 8.5.28) erwies sich nach oraler Einnahme von 2.5mg und einer Wirkzeit von 10–12h als deutlich aktiv [140]. Die Effekte wurden als typisch für Psychedelika des Phenylalkylamintyps beschrieben (gastrointestinales Gefühl, Tastgefühl sensibilisiert), und die visuellen Effekte standen nicht sonderlich im Vordergrund, waren jedoch präsent. Die nasale Applikation (wässrige Lösung) von 450µg **359** wirkten relativ intensiv während 6h. Es liegen bis anhin praktisch keine verlässlichen Daten zur Dosis, Wirkung und Toxikologie der *N*-benzylierten Phenylalkylamine vor, und es ist extreme Vorsicht angebracht. Es scheint, dass diese Substanzen über die *Schleimhäute* (Nase oder Zunge) aufgenommen noch viel potenter sind (teils weniger als 1mg, erste Hinweise!), und dass bei oraler Applikation ausgeprägte interpersonelle Unterschiede auftreten könnten, da die genetische Variabilität der für den Metabolismus beteiligten Enzyme eine entscheidende Rolle spielen können. Wenn man bedenkt, dass es Dutzende im Menschen aktive *N*-unsubstituierte 2C-Derivate



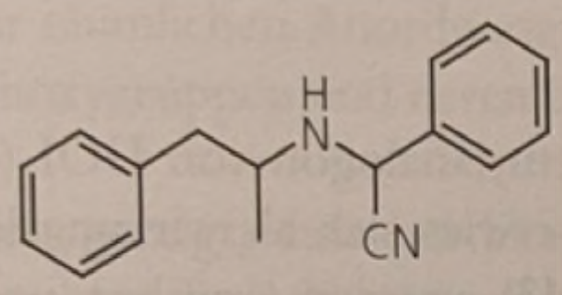
359

25B-NBOMe; Cimbi-36

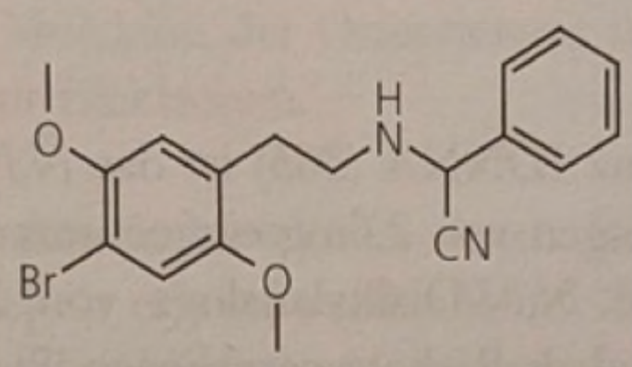
gibt (bei den 3C-Derivaten scheint die *N*-Benzylierung zumindest der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Affinität eher abträglich zu sein, was nicht heißt, dass die Substanzen inaktiv wären), so ergeben sich durch die Modifikation der *N*-Benzylierung dutzende neue Verbindungen. Hinzu kommt die als Möglichkeit vorliegende strukturelle Variation des *N*-Benzylrests: Er kann verschiedenartig arylsubstituiert werden, und an seiner Stelle funktionieren auch Heterocyclen wie Thiophene (Tabelle 17) [43].

Mit seitenkettenrigidisierten Analoga der NBOMe-Verbindungen konnte erstmals ein 5-HT_{2A}- vs. 5-HT_{2C}-subtypselektiver Ligend identifiziert werden (Details dazu sind im Kapitel 8.5.28. beschrieben) [193].

Die dem psychostimulativen AN-1 (Amphetaminil, Aponeuron; **360**) analoge Verbindung 2C-B-AN (**361**; weist ein Stereozentrum auf) wurde von *Rausch* untersucht [140]; es bewirkte bei 50mg während 5–8h eher eine Stimulation gepaart mit gewissen visuellen Veränderungen. Die Verbindungen wurden teils als labil bezeichnet und werden vermutlich zumindest teilweise im Körper *N*-debenzyliert.



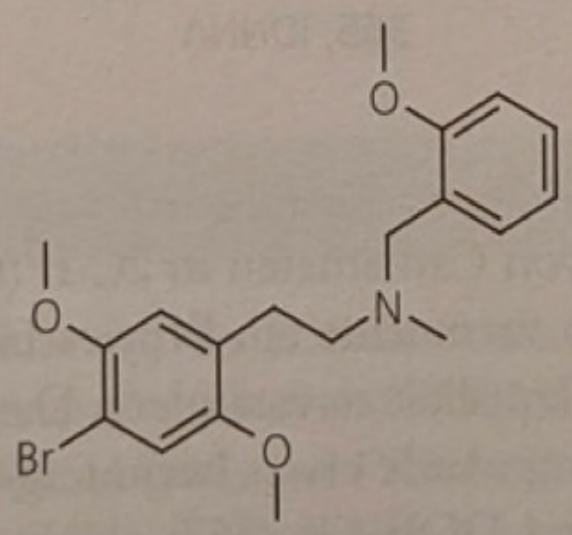
360



361

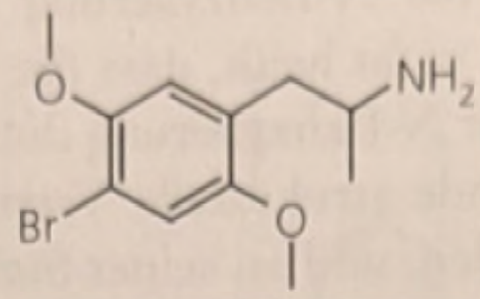
AN-1 2C-B-AN

Das *N*-Methylieren von 25B-NBOMe (**359**) führte zu einem Affinitätsverlust um mehr als zwei Zehnerpotenzen (Struktur **362**) [154].

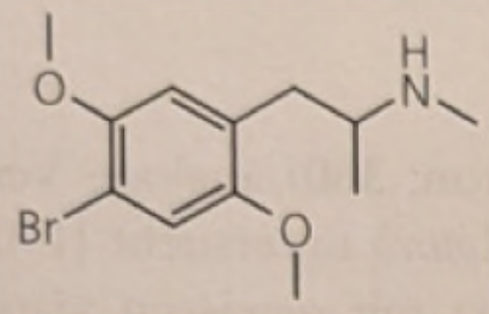


362

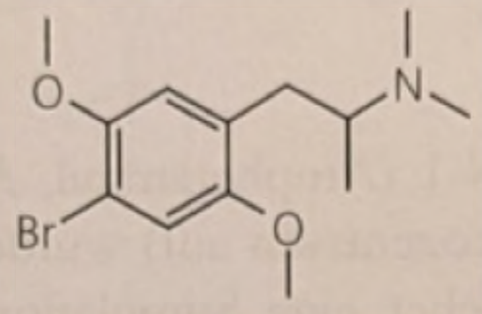
Eine Alkylierung von DOB (**2**) zu *N*,*N*-Dimethyl- (**363**; M-154) oder gar zu *N*,*N*,*N*-Trimethyl-DOB (**364**; QDOB) (Quarternisierung) führt ebenfalls zu einem Affinitätsverlust am h5-HT_{2A}-Rezeptor [60] (K_i-Werte. *N*-Methyl-DOB (**317**) wurde in [2, 150] beschrieben; jedoch wurden 5-HT_{2A}-Rezeptoren aus dem Rattenhirnhomogenat des frontalen Kortex verwendet. Siehe auch Kapitel 8.5.26 für weitere Details zu **317**).



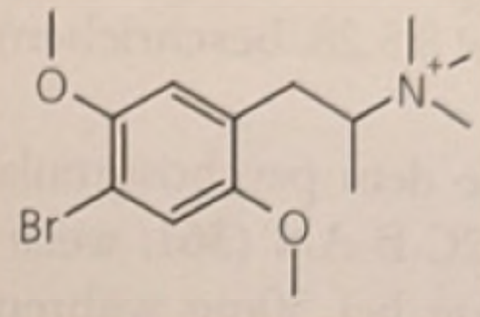
2; DOB
K_i h5-HT_{2A}: 0.6nM ([^{125}I]DOI)
K_i h5-HT_{2C}: 1.3nM ([^{125}I]DOI)



317; METHYL-DOB
K_i r5-HT_{2A}: 7.7nM ([^{3}H]DOB)
K_i 5-HT_{2C}: unbekannt

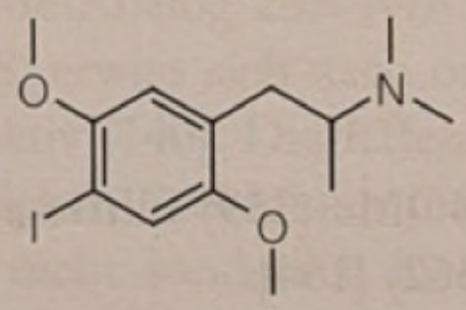


363; DIMETHYL-DOB
K_i h5-HT_{2A}: 88.5nM ([^{125}I]DOI)
K_i h5-HT_{2C}:514nM ([^{125}I]DOI)



364; QDOB
K_i h5-HT_{2A}: 2155nM ([^{125}I]DOI)
K_i h5-HT_{2C}: 6298nM ([^{125}I]DOI)

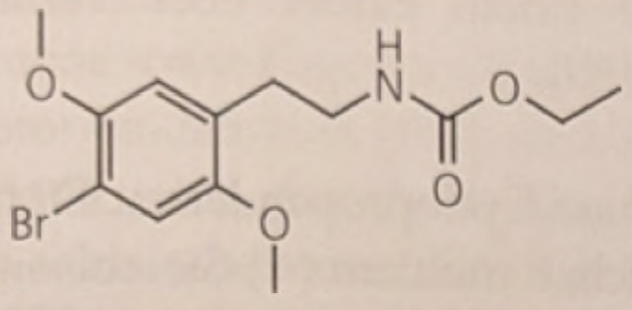
Die Substanz IDNNA (**365**) ist das *N*,*N*-Dimethylanalogon von DOI (**43**). Es wurde bis zu Dosierungen von 2.6mg eingenommen und erwies sich als wirkungslos [8]. Weitere *N*-Alkyl- sowie *N*,*N*-Dialkylanaloga von DOI (**43**) wurden erwähnt und sollten mit radioaktivem Iod als Radiotracers dienen [8].



365; IDNNA

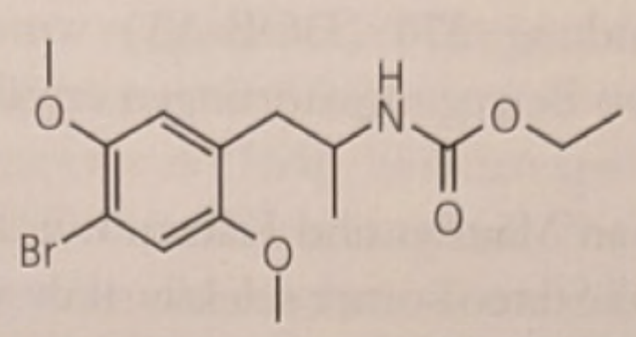
Die Effekte des Einführens von Carbamaten in 2C-B (**6**) oder DOB (**2**) wurde zumindest spärlich untersucht [145]. So vermochte ein Ethylcarbamat die Wirkzeit im Menschen zu verlängern, ohne dabei die Wirkqualität zu verändern. Das Einsetzen der Wirkung dauerte länger, und die Stärke der Wirkung wurde etwas heruntergesetzt: 2C-B-CE (**366**) benötigte eine ca. 2.5-mal höhere Dosis und DOB-CE (**367**) eine rund 4-mal höhere Dosis als die Ausgangsverbindungen. Da die Carbamate keinen basischen Stickstoff besitzen, der für die Rezeptorbindung entscheidend ist, kann mit ziemlicher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei den beiden Verbindungen um Prodrugs handelt, die durch Esterasen zu den Mutterverbindungen gespalten werden. Die α-Methylgruppe könnte die metabolische Umwandlung zur eigentlichen Ausgangsverbindung verschlechtern, was sich dann in der 4-mal höheren Dosis äußert.

Die *N*-Hydroxyderivate (HOT-Verbindungen) wurden bereits unter den 2C-T-Derivaten besprochen (Kapitel 8.5.7).



366

2C-B-CE



367

DOB-CE

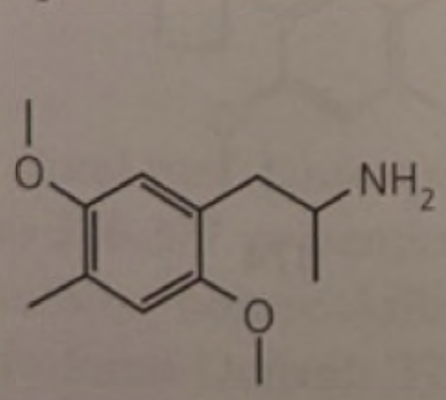
8.5.27. Rigide Analoga: Über strukturelle Modifikation der Liganden hin zu einem 5-HT_{2A}-Rezeptormodell

Nachdem man eine Vielzahl an potenten 5-HT_2-Rezeptorliganden mit Phenylalkylaminstruktur und einer Trisubstitution am Aromaten gefunden hatte, wovon sich sehr viele als psychoaktiv erwiesen, stellte sich insbesondere die Gruppe von *David E. Nichols* zunehmend den Fragen zur räumlichen Anordnung dieser Moleküle, der Orientierung ihrer Seitenkette sowie der Methoxygruppen und deren Lone-pair-Elektronen.

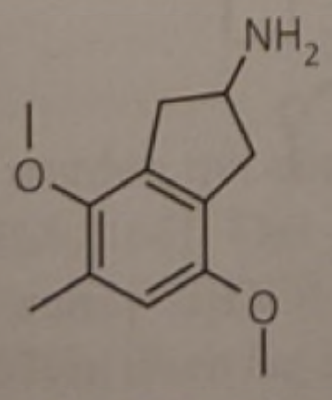
Oft hat sich gezeigt, dass bei biologisch aktiven Molekülen durch Rigidisierung der chemischen Struktur die Affinität zum Zielrezeptor erhöht werden kann. Flexible Strukturen können durch ihre freie Drehbarkeit sehr unterschiedliche Konformationen annehmen, wovon aber nur sehr wenige der aktiven Konformation am Target (z. B. Rezeptor oder Enzym) entsprechen. Wenn diese aktive Konformation sterisch und energetisch ungünstig ist, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Konformation vorliegt entsprechend klein. Wird nun durch chemisches Fixieren von Bindungen in einem Molekül diese aktive Konformation stabilisiert, so erhöht man die Anzahl der aktiven Moleküle. Dadurch kann die normale Wahrscheinlichkeitsverteilung künstlich in die gewünschte Richtung gezwungen werden.

8.5.27.1. Konformelle Untersuchungen an der Ethylaminseitenkette

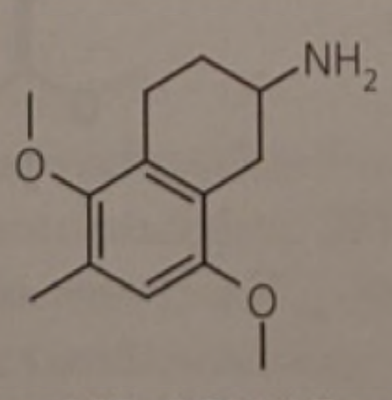
Die ersten Arbeiten zur Aufklärung der Seitenkettenkonformation in Relation zur Ebene des aromatischen Rings präsentierten *Nichols* et al. 1974 [158]. Keines der beiden Aminoindan- sowie Aminotetralinderivate DOM-AI (**368**) und DOM-AT (**369**) zeigten psychotomimetische Aktivitäten in Ratten. DOM-AT (**369**) zeigte allerdings deutliche Effekte an 5-HT-Rezeptoren in Organbadversuchen mit Streifen aus dem Rattenmagen und Nabelschnurarterien des Schafs [158].



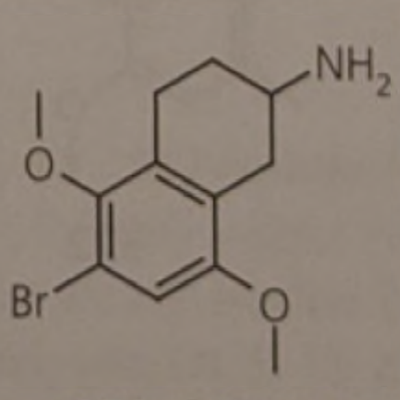
8; DOM



368; DOM-AI



369; DOM-AT

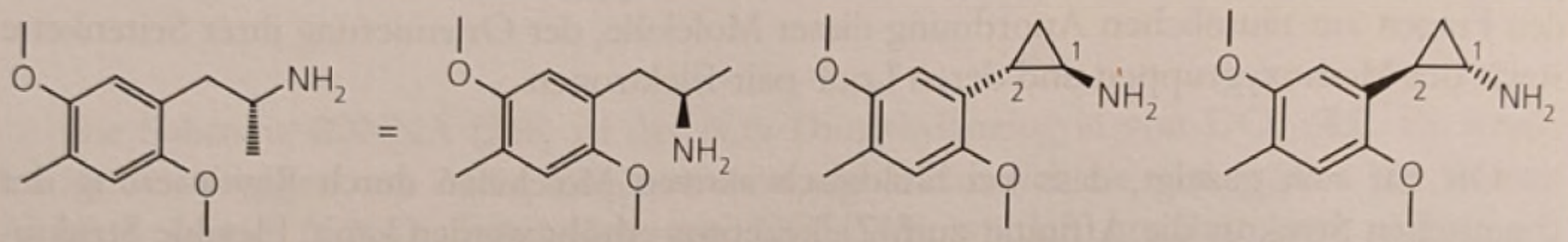


370; DOB-AT

Die Verbindung **370** (DOB-AT) wurde in einem Patent über Verbindungen zur Behandlung von Bewegungsstörungen erwähnt [159].

In Studien an Mäusen und Katzen mit dem *trans*-Cyclopropanderivat DMCPA (**371**) erwies sich das (-)-Stereoisomer selektiv aktiv verglichen mit dem (+)-Stereoisomer [160]. Das racemische DMCPA (**371**) zeigte in Tiermodellen rund $^1/_3$ der LSD-artigen Aktivität von DOM (**8**) [24]. Ein Vergleich der Wirkung der Enantiomere von DMCPA (**371**) mit derjenigen der Enantiomere von DOM (**8**) zeigte denselben Trend für die Enantioselektivität (*R*-Enantiomer von **8** sowie [*1R,2S*]-Enantiomer **371a** = Eutomere) [161]. Aus der absoluten Konfiguration wurden schließlich erste Rezeptorbindungsmodelle entworfen. In Diskriminationsstudien mit Ratten vermochte DMCPA (**371**; ED_{50} = 0.163mg/kg) für LSD (ED_{50} = 0.0077mg/kg) zu substituieren [162].

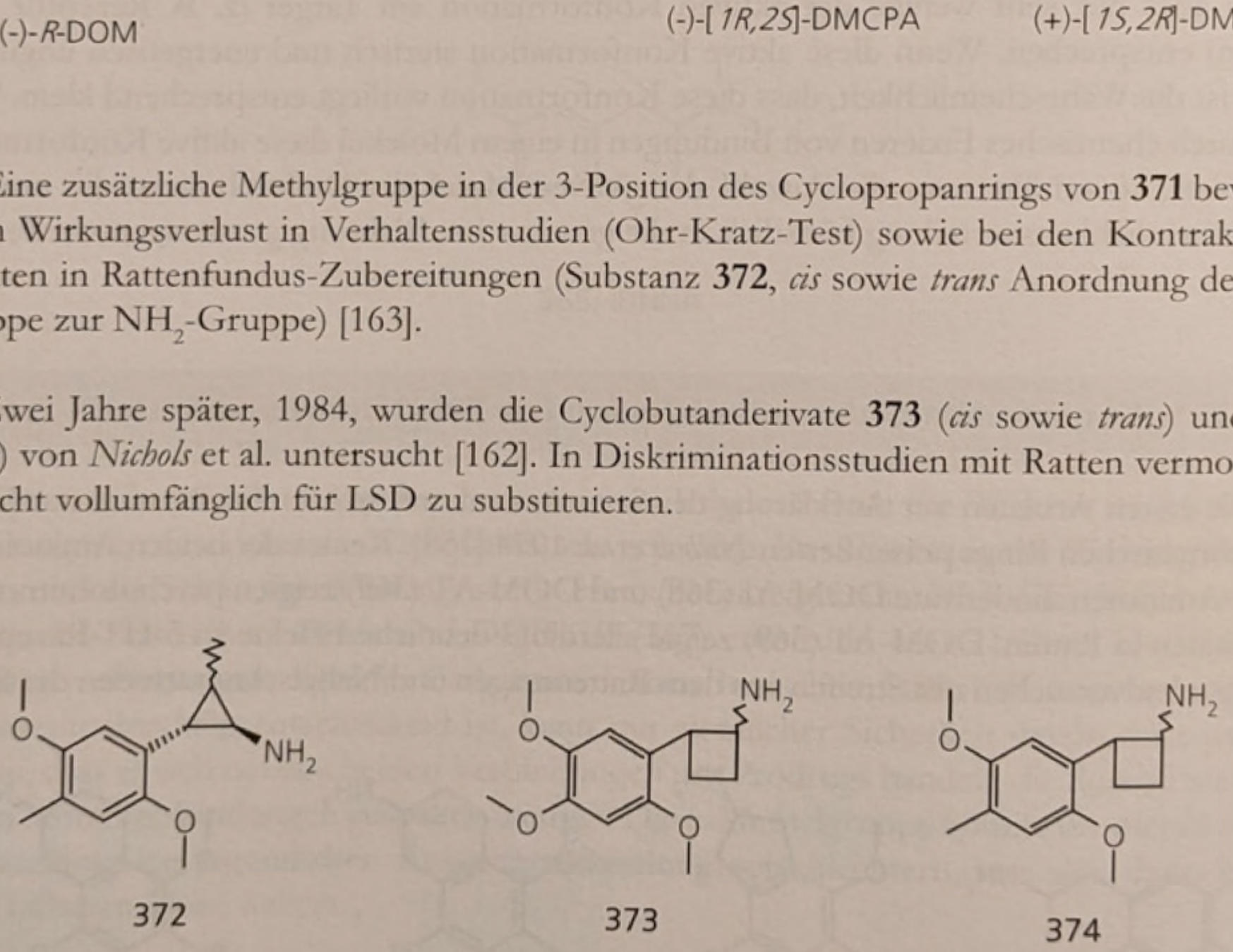
Im Menschen wurde das racemische *trans*-Gemisch untersucht: DMCPA (**371**) zeigte bei einer Dosierung von 15–20mg während 4–8h eine psychoaktive Wirkung (rac. DOM: 3–10mg, 14–20h) [8]. Visuelle Veränderungen waren nicht sonderlich ausgeprägt, und es wurde von physischen Nebenwirkungen berichtet.



8a (-)-*R*-DOM | **371a** (-)-[*1R,2S*]-DMCPA | **371b** (+)-[*1S,2R*]-DMCPA

Eine zusätzliche Methylgruppe in der 3-Position des Cyclopropanrings von **371** bewirkte einen Wirkungsverlust in Verhaltensstudien (Ohr-Kratz-Test) sowie bei den Kontraktionseffekten in Rattenfundus-Zubereitungen (Substanz **372**, *cis* sowie *trans* Anordnung der Me-Gruppe zur NH_2-Gruppe) [163].

Zwei Jahre später, 1984, wurden die Cyclobutanderivate **373** (*cis* sowie *trans*) und **374** (*trans*) von *Nichols* et al. untersucht [162]. In Diskriminationsstudien mit Ratten vermochten sie nicht vollumfänglich für LSD zu substituieren.

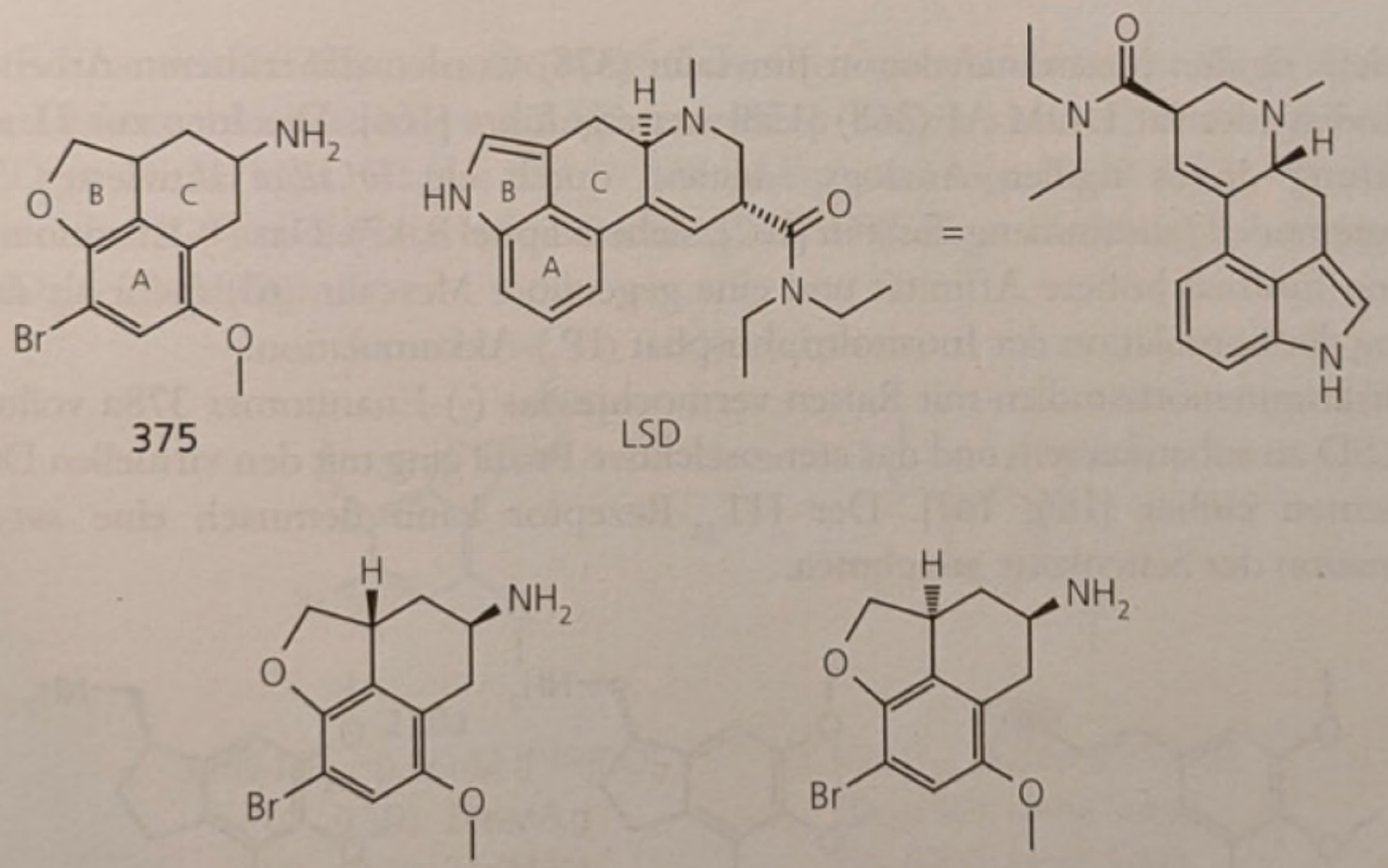


372 **373** **374**

Es wurden diverse Versuche gestartet, um zu zeigen und zu prüfen, ob Phenylalkylamine, Tryptamine sowie Ergoline übereinandergelegt werden können und vergleichbar zum 5-HT_{2A}-Rezeptor binden (z. B. [161], zusammengefasst in [164]). Seit den späten 1950er Jahren wurde hypothetisiert, dass der A-Ring von LSD dem Phenylring von Phenylalkylaminen entspricht. Bis anhin scheiterten diese Erklärungsversuche, und mit Tetrahydronaphthofuranen des Typs **375**, der eine deutliche strukturelle Überlagerung mit dem Ergolin-Gerüst von LSD aufweist, wurde ein weiterer Versuch gestartet [164].

Die Stereoisomere **375a**-**375b** zeigten interessanterweise nicht die erwarteten biologischen Daten; zwar zeigte das *syn*-Diastereomer **375b** zum [^{125}I]DOI markierten h5-HT_{2A}-Rezeptor eine Affinität von K_i= 13nM, jedoch vermochte keines der Stereoisomere in LSD-trainierten Ratten zu substituieren [164]. Das Fehlen einer LSD-artigen Aktivität der Tetrahydronaphthofurane ließ vermuten, dass diese in einer anderen Weise zum Serotoninrezeptor binden, die Ringe A, B und C nicht bioisoster sind, und nicht direkt mit dem Ringsystem von LSD in Deckung gebracht werden können. Dies implizierte auch, dass psychedelische Phenylalkylamine entgegen früheren Hypothesen in ihrer Bindungsorientierung am Rezeptor nicht direkt mit LSD überlagert werden können, (zusammengefasst in [164]). Die Substanz **375b** könnte ein Antagonist sein und nicht fähig sein, den Rezeptor zu aktivieren [165].

Bei einem primären Screening fiel auf, dass **375b** zusätzlich eine Akivität an muscarinergen Rezeptoren zeigte. Die Messung der Affinitäten ergab K_i-Werte zwischen 12–33nM an allen fünf M_1 – M_5-Rezeptoren [164].



375 LSD

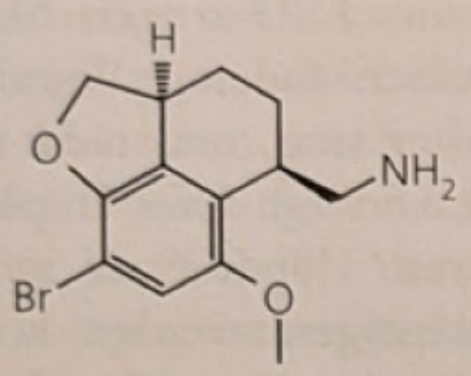
375a
K_i h5-HT_{2A}: 8500nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): keine Substitution

375b
K_i h5-HT_{2A}: 13nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): keine Substitution

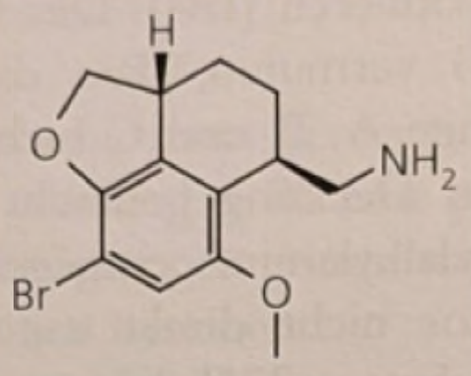
Rund fünf Jahre später wurden mit einer anspruchsvollen Synthese die (±)-Naphthofurane **376**-**377** präsentiert [165, 166]. Das Benzofuranderivat **377** (K_i= 2.6nM) zeigte eine signifikant höhere Affinität zum [^{125}I]DOI markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor als die beiden Dihydrofuran-Derivate **376a**-**376b**; diese lag in der Größenordnung von der von DOB (**2**; K_i= 2.2nM) und LSD (K_i= 3.5nM). Alle drei Substanzen zeigten keine hohe intrinsische Aktivität

am geklonten r5-HT_{2A}-Rezeptor (**377**: EC_{50}= 120nM, 33% der 5-HT Stimulierung; gemessen mittels Phosphoinositidhydrolyse-Assay). Die potenteste Verbindung, **377**, wurde in einer Diskriminationsstudie mit Ratten untersucht und vermochte nicht für LSD zu substituieren. Dies lässt vermuten, dass diese Substanz im Menschen keine halluzinogene Eigenschaften aufweisen würde.

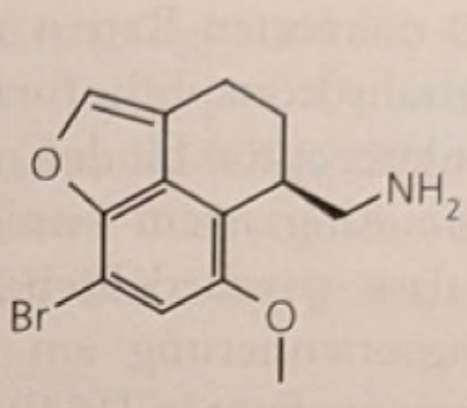
Durch diese sterische Modifikation wurden zwar hochaffine Liganden für den 5-HT_{2A}-Rezeptor gefunden, jedoch erwiesen sich diese als schwache partielle Agonisten, und die sterischen und räumlichen Erfordernisse zur vollen Aktivierung des Rezeptors wurden dadurch noch nicht identifiziert.



376a
K_i r5-HT_{2A}: 8.7nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): nicht bestimmt



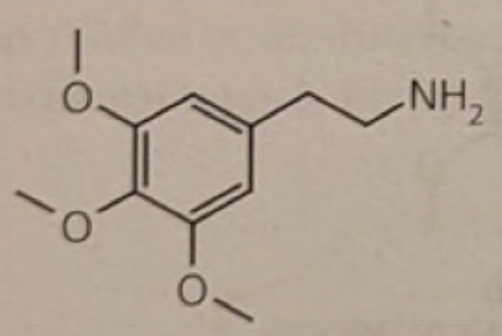
376b
K_i r5-HT_{2A}: 9.3nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): nicht bestimmt



377
K_i r5-HT_{2A}: 2.6nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): partielle Subst.

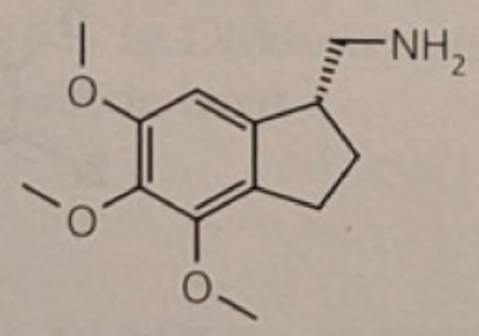
Mit dem rigiden Mescalinanalogon Jimscalin (**378**) wurden die früheren Arbeiten zum rigiden Indanylderivat DOM-AI (**368**) [158] weitergeführt [166]. Die Idee zur Herstellung und Prüfung dieses rigiden Analogs entstand durch ein *in silico* aktiviertes 5-HT_{2A}-Homologiemodell (zusammengefasst in [167]; siehe Kapitel 8.4.7). Das (-)-Enantiomer **378a** zeigte eine fünfmal höhere Affinität und eine gegenüber Mescalin (**61**) mehr als dreifache Erhöhung der Stimulation der Inositoltriphosphat (IP_3)-Akkumulation.

In Diskriminationsstudien mit Ratten vermochte das (-)-Enantiomer **378a** vollumfänglich für LSD zu substituieren, und das stereoselektive Profil ging mit den virtuellen Docking-Experimenten einher [166, 167]. Der HT_{2A}-Rezeptor kann demnach eine *out-of-plane*-Konformation der Seitenkette annehmen.



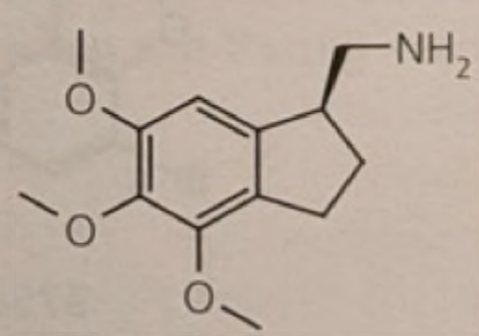
61; Mescalin

K_i r5-HT_{2A}: 360nM
E C_{50}:11300nM



378a; (-)-*R*-Jimscalin

K_i r5-HT_{2A}: 69nM
E C_{50}: 3200nM

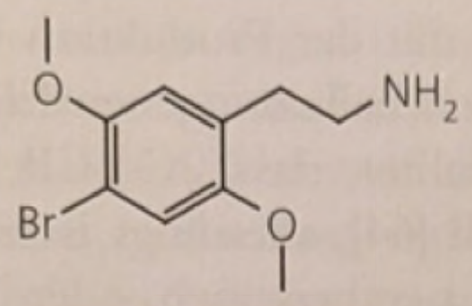


379b; (+)-*S*-Jimscalin

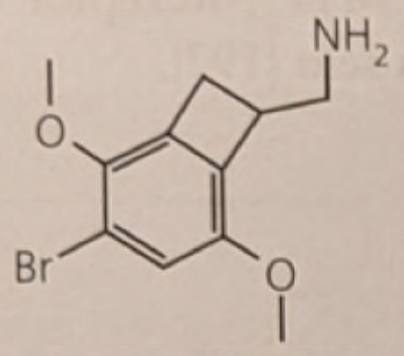
K_i r5-HT_{2A}: 1120nM
E C_{50} > 50000nM

Eine darauffolgende Arbeit der Gruppe von *Nichols* über die aktive Bindungsorientierung der Seitenkette von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen brachte die (±)-Benzocycloalkene **228** und **379**-**380** hervor [126]. Die beiden Benzocycloalkene 2C-B-Ind (**379**) und

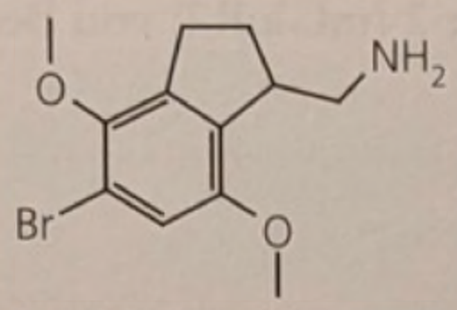
2C-B-7 (**380**) zeigten beide tiefere Affinitäten zum [^{125}I]DOI markierten hHT$_{2A}$-Rezeptor im Vergleich zur Muttersubstanz 2C-B (**6**). Das Benzocyclobuten 2C-BCB (**228**; auch bekannt als TCB-2) zeigte eine zu 2C-B (**6**) vergleichbare Affinität.



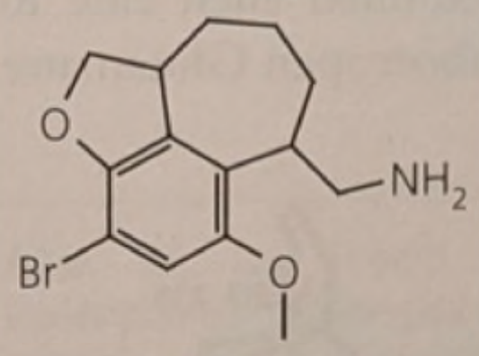
6; 2C-B
K_i h5-HT$_{2A}$: 0.88nM ([^{125}I]DOI)



228; 2C-BCB
K_i h5-HT$_{2A}$: 0.75nM ([^{125}I]DOI)

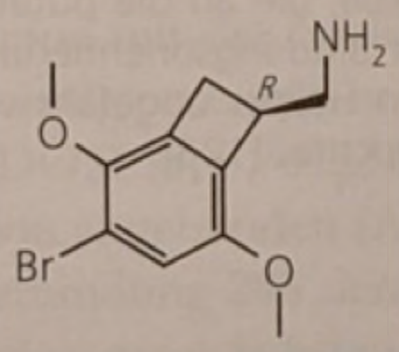


379; 2C-B-Ind
K_i h5-HT$_{2A}$: 47nM ([^{125}I]DOI)

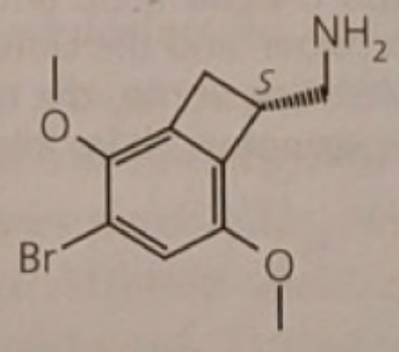


380; 2C-B-7
K_i h5-HT$_{2A}$: *anti*: 170nM; *syn*: 74nM ([^{125}I]DOI)

Das *R*-Enantiomer **228a** wies die beachtliche dreifache Affinität von 2C-B (**6**) auf [126]. In einer Diskriminationsstudie mit LSD-trainierten Ratten vermochte das *R*-Enantiomer **228a** (ED$_{50}$= 24nM/kg) DOI (**43**; ED$_{50}$= 270nM/kg) und sogar LSD (ED$_{50}$= 38nM/kg) zu überbieten. In DOI-trainierten Ratten erwies sich LSD (ED$_{50}$= 15nM/kg) etwas potenter als **228a** (ED$_{50}$= 24nM/kg).



228a
K_i h5-HT$_{2A}$: 0.26nM ([^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): 24nM/kg
ED$_{50}$(DOI): 24nM/kg



228b
K_i h5-HT$_{2A}$: 42nM ([^{125}I]DOI)
ED$_{50}$(LSD): keine Subst.
ED$_{50}$(DOI): keine Subst.

Diese Resultate der Stereoselektivität gingen mit den Docking-Simulationen einher und ließen vermuten, dass die Seitenkette in einer perpendikularen Ebene relativ zum aromatischen Ring liegt [126] (Abb. 19).

Das Messen der funktionellen Aktivität ergab für *R*-Enantiomer **228a** schließlich eine 65-fache Selektivität für den Phospholipase C (PLC)-Signalpfad (Phosphoinositol IP$_3$-Akkumulation, EC$_{50}$= 18nM; 97% der 5-HT Stimulation) gegenüber dem Phospholipase A2 (PLA$_2$)-Pfad (Arachidonsäure-Freisetzung, EC$_{50}$= 1180nM) sowie der 2-Arachidonoyl-

glycerol-Produktion (2-AG, EC_{50}= 1120nM) aus DAG. Im Vergleich dazu ist DOB (**2**) funktionell nichtselektiv (EC_{50}= 23nM für IP_3-Akkumulation, und 58nM, für Stimulation der AA-Freisetzung). Siehe auch Kapitel 8.5.20, Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine.

Wenn halluzinogene Effekte mit der Produktion von Arachidonsäure korrelieren [86], dann sollte 2C-BCB (**228**) frei von halluzinogenen Eigenschaften sein [126]. Den Autoren wurde von anonymer Seite berichtet, dass 2C-BCB resp. TCB-2 (**228**) bereits im tiefen Milligrammbereich aktiv sein soll [64], allerdings ist zurzeit nicht klar, um welche Effekte es sich handelte (stimulierend, psychedelisch oder halluzinogen), und somit kann die Arachidonsäurehypothese weder belegt noch widerlegt werden.

Neueren Untersuchungen zufolge scheint für die psychedelische Wirkung von Phenethylaminen auch eine Rezeptordimerisierung zwischen dem 5-HT_{2A}-Rezeptor und dem metabotropen Glutamatrezeptor 2 (mGluR2) von Bedeutung zu sein [192].

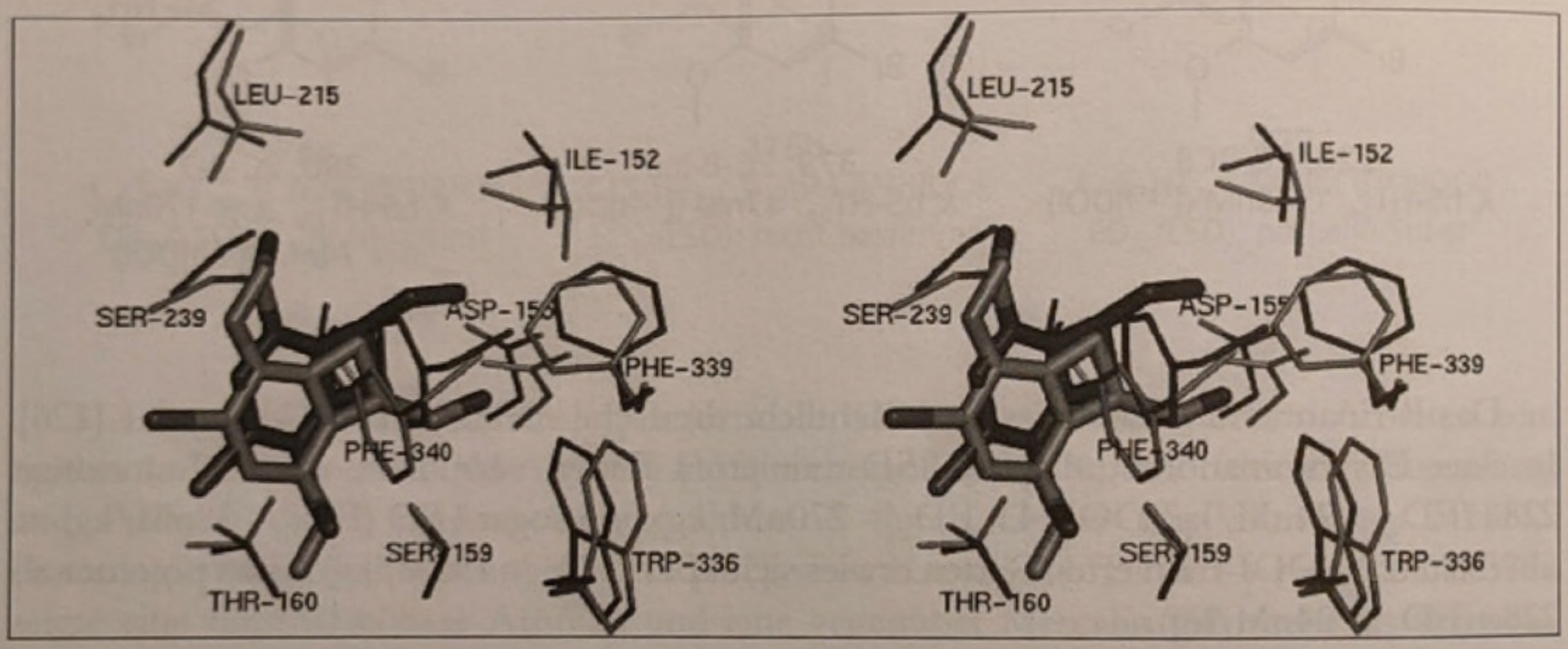


Abb. 19. Stereobild von *R*-**228a** (hell) and *S*-**228b** (dunkel), die an die putative 5-HT_{2A}-Bindungsstelle gedockt sind. Gut erkennbar sind die Unterschiede in der Bindungsorientierung. Der Blick ist innerhalb der Membran, mit TM6 nach vorne, die transmembranen Helices ungefähr vertikal orientiert, und die extrazelluläre Seite des Rezeptors ist im Bild nach oben gerichtet [126].

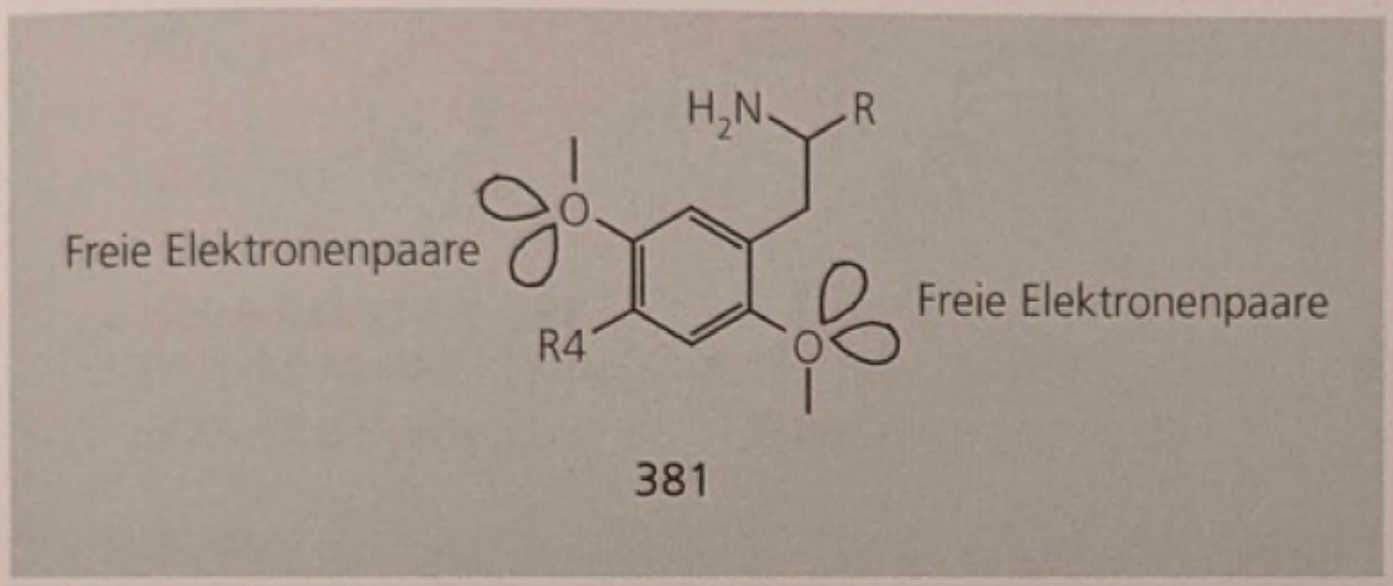
8.5.27.2. Konformationelle Fixierung der MeO-Gruppen

Zunächst sei bemerkt, dass es sich strenggenommen bei den folgenden Substanzen wie auch bei den zuvor beschriebenen seitenkettenrigdisierten Derivaten nicht um trisubstituierte Verbindungen handelt; sie sind am Arylteil höher substituiert. Aufgrund des Forschungsaspektes jedoch macht es Sinn, diese hier zu beschreiben, da sie als konformationell eingeschränkte Analoga der einfachen 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine betrachtet werden.

Während das konformationelle Einschränken der Seitenkette zunehmend Erkenntnisse und Einblicke in die Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptorinteraktion der Phenylalkylamine erlaubte, wurde auch die Bedeutung der MeO-Gruppen eingehend untersucht (siehe auch 8.5.21, Modifikation der 2,5-Dimethoxysubstituenten): So wurden diese wie die Seitenkette

systematisch in eine rigide Position gebracht und die daraus erhaltenen Substanzen auf ihre Affinitäten und *In-vivo*-Aktivität (Diskriminationsstudien) sowie seit jüngerer Zeit auf ihre funktionelle Potenz gerpüft.

Klar war bis ins Jahr 1986, dass die Arylsubstituenten von Phenylalkylaminen für optimale psychedelische Aktivität in der 2,4,5-Position liegen sollten, wobei die 2,5-Position jeweils mit einer Methoxygruppe und die 4-Position mit einem kleinen lipophilen Rest besetzt sein müssen. Für eine Interaktion zwischen einem Wirkstoff und einem Target sind z. B. *Van-der-Waals*-Bindungen, Wasserstoffbrücken, π-Stacking, orthogonales T-Stacking und hydrophobe Wechselwirkungen verantwortlich. In Substanzen des Typs **381** bieten sich nebst der Aminogruppe die Lone-pair-Elektronen der MeO-Gruppen zum Bilden von Wasserstoffbrücken an (Abb. 20):

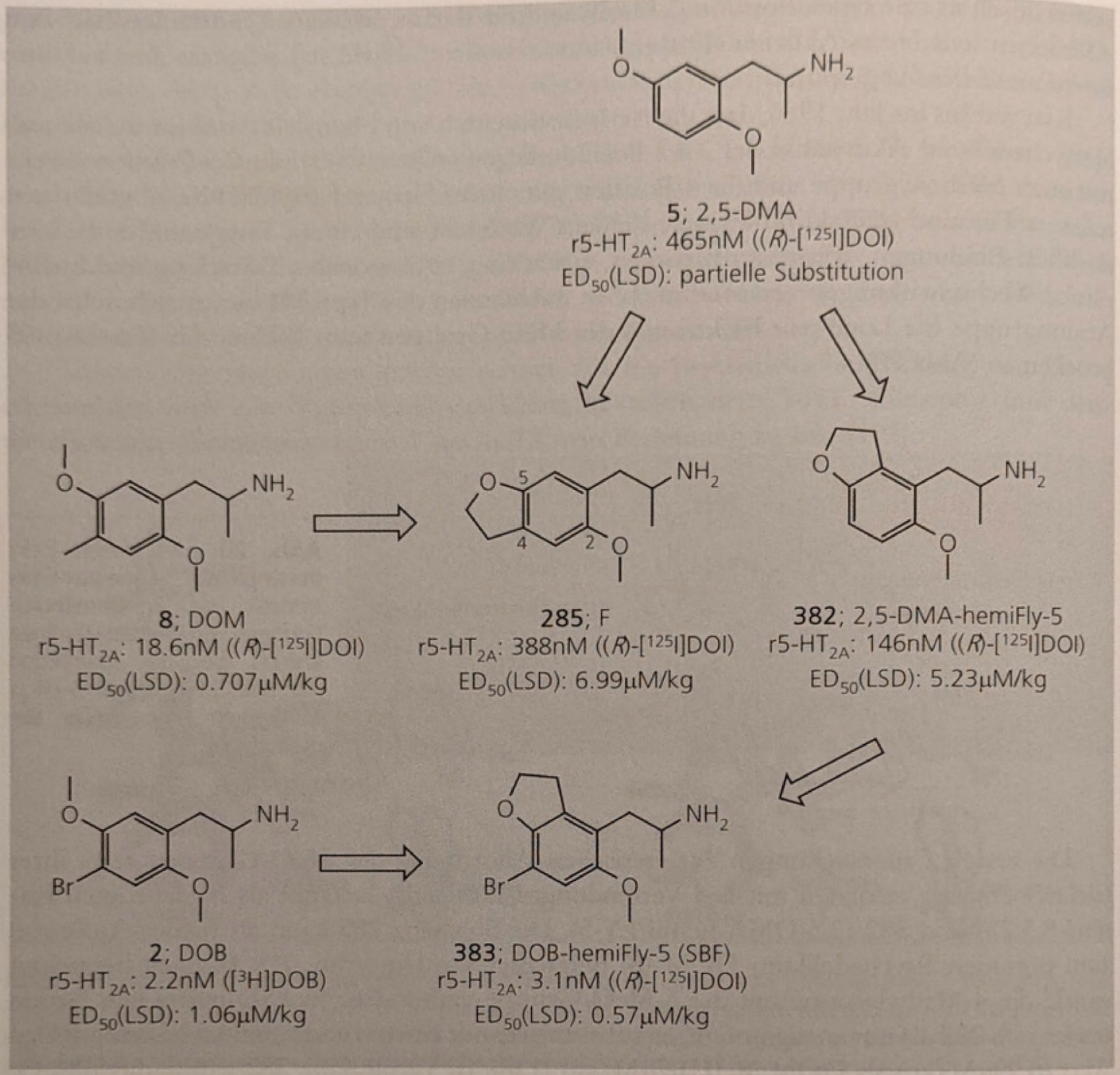


381

Abb. 20. Den freien Elektronenpaaren (Lone-pair-Elektronen) der 2,5-Dimethoxy-Gruppen von Phenethylaminen kommt bei der Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine große Bedeutung zu.

Die ersten Untersuchungen zur sterischen Anordnung der MeO-Gruppen resp. ihrer Elektronenpaare erfolgten mit den Verbindungen **285** (auch bekannt als F; siehe auch Kapitel 8.5.23) und **382** (2,5-DMA-hemiFLY-5). Die Substanz **285** kann als rigides Analogon zum potenten Psychedelikum DOM (**8**) betrachtet werden (Abb. 21). Formell betrachtet wurde die 4-Methylgruppe mit der 5-MeO-Gruppe verbunden. In LSD-trainierten Ratten erwies sich **285** als nur wenig potent; es substituierte mit einem rund zehnmal höheren ED_{50}-Wert (6.99μM/kg) als DOM (**8**, 0.707μM/kg) [138]. In Verbindung **382** wurde die 5-MeO-Gruppe an die 6-Position angebunden (Abb. 21). Sie wies einen ED_{50}-Wert von 5.23μM/kg auf [113]. Während Verbindung **285** den für eine hohe Affinität wichtigen 4-Substituenten gewissermaßen noch trägt, weist Substanz **382** diesen nicht auf. Trotzdem hat **382** einen etwas kleineren ED_{50}-Wert und ist somit leicht potenter als Verbindung **285**. Dies korreliert gut mit den 5-HT_2-Rezeptoraffinitäten: K_i(**8**)= 18.6nM, K_i(**285**)= 388nM und K_i (**382**)= 146nM ((*R*)-[^{125}I]-DOI markierte 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte).

Im Vergleich zeigte die flexible Muttersubstanz 2,5-DMA (**5**) ein K_i= 465nM, und so zeigte sich, dass die Substanz **382** die aktive Konformation von **5** gut mimetisiert. Verbindung **285** zeigt zwar ebenfalls eine leicht höhere Affinität, es ist aber zu beachten, dass sie zusätzlich einen Substituent in der 4-Position trägt, was sich ebenfalls zugunsten einer besseren Wechselwirkung mit dem Rezeptor auswirkt. Bestätigt werden konnte dieser Zusammenhang durch Einführen eines Substituenten in die 4-Position von Substanz **382** (Abb. 21): So zeigte DOB-hemiFLY-5 (**383**; auch SBF genannt) eine beachtliche Bindungskonstante von K_i= 3.1nM und war somit sechsmal affiner als DOM (**8**, ((*R*)-[^{125}I]-DOI markierte 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte) [113]. In Diskriminationsstudien mit LSD-trainierten Ratten erwies sich DOB-hemiFLY-5 (**383**) schließlich als doppelt so potent wie DOB (**2**) [113].



5; 2,5-DMA
r5-HT_{2A}: 465nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): partielle Substitution

8; DOM
r5-HT_{2A}: 18.6nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): 0.707µM/kg

285; F
r5-HT_{2A}: 388nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): 6.99µM/kg

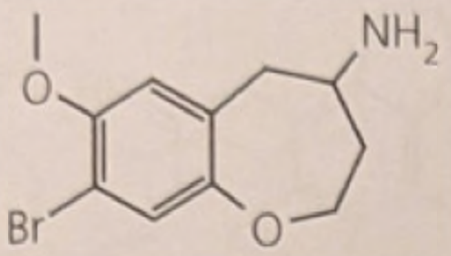
382; 2,5-DMA-hemiFly-5
r5-HT_{2A}: 146nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): 5.23µM/kg

2; DOB
r5-HT_{2A}: 2.2nM ([^{3}H]DOB)
ED_{50}(LSD): 1.06µM/kg

383; DOB-hemiFly-5 (SBF)
r5-HT_{2A}: 3.1nM ((*R*)-[^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): 0.57µM/kg

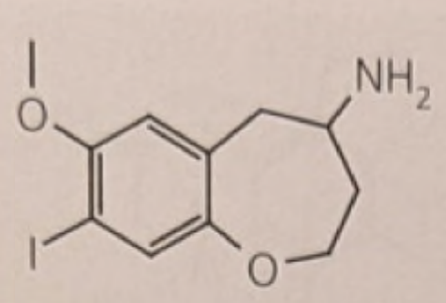
Abb. 21. Rigidisieren der MeO-Gruppen von 2,5-DMA (**5**) und DOM (**8**) und der Einfluss auf die 5-HT_{2A}-Affinitäten (K_i) sowie die ED_{50}-Werte (Drug-Discrimination-Studie, DD). Am besten vermag Substanz **382** die aktive Konformation von 2,5-DMA (**5**) zu mimetisieren. Verbindung **285** ist trotz eines Substituenten in der wichtigen 4-Position und der strukturellen Nähe zum 5-HT_{2A}-affinen DOM (**8**) weniger affin und weniger potent in der DD. Demzufolge liegen die Lone-pair-Elektronen des 5-Alkyloxysubstituenten nicht optimal. Das zusätzliche Einführen eines 4-Br in **382** hin zu **383** bewirkt eine deutliche Affinitätssteigerung und Potenz in der DD.

In der Folge wurden die Benzoxepine BBOX (**384**) IBOX (**385**) und TFMBOX (**386**) als konformationell eingeschränkte Analoge hergestellt und auf ihre Affinitäten geprüft [168]. Sie zeigten allesamt reduzierte Affinitäten (K_i= 420, 307 und 340nM, respektive) am Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptor (Frontalkortex Ratte). In LSD-trainierten Ratten vermochte nur TFMBOX (**386**, ED_{50}= 3.2µmol/kg) zu substituieren (DOB (**2**): ED_{50}= 1.12µmol/kg). In diesen Verbindungen sind die Lone-pair-Elektronen des 2-*O*-Atoms in *syn*-Anordnung zur Alkylaminseitenkette, was offenbar vom Rezeptor nur schlecht toleriert wird.



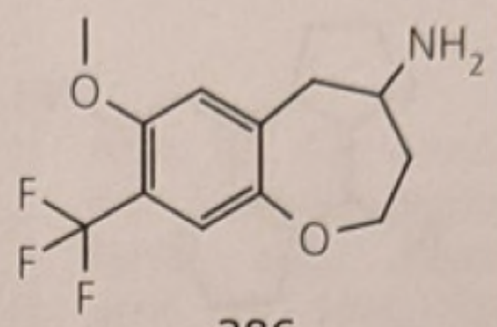
384

BBOX



385

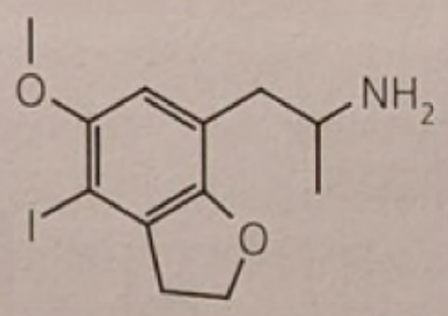
IBOX



386

TFMBOX

Die 2-Methoxygruppe wurde dann ebenfalls in ein Dihydrobenzofuransystem eingebunden und die entsprechende 4-Iod-Derivatisierung führte zu einem 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten (DOI-hemiFLY-2, auch bekannt als IMBF; **387**) der leicht affiner als DOI (**43**) war [3, 169]. Auch hier zeigte sich demnach, dass das Rigidisieren der 2-MeO-Gruppe in ein Dihydrobenzofuran die Bindungsorientierung der aktiven Konformation gut zu mimetisieren vermag.



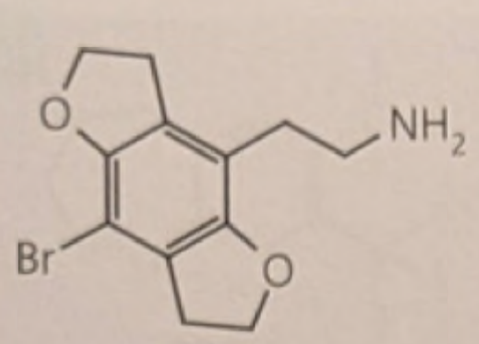
387

DOI-hemiFLY-2
(IMBF)

Als nächster Schritt wurden beide MeO-Gruppen simultan zu einem Tetrahydrobenzodifuransystem transformiert und geprüft, ob ein zusätzlicher Gewinn an Affinität und *In-vivo*-Aktivität erfolgt [3] (für 4-unsubstituierte FLY-Verbindungen siehe Kapitel 7.3.3.1).

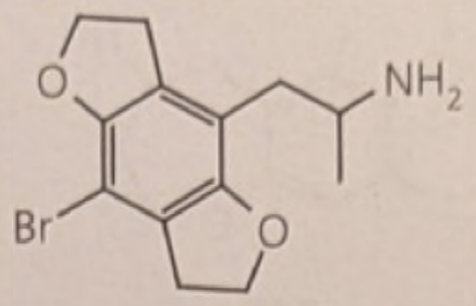
Mit den Verbindungen **388**-**390** bestätigte die Gruppe von *Nichols* schließlich, dass durch diese strukturelle Modifikation die Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor im Bereich von DOB (**2**) liegen, jedoch ist bei manchen Derivaten die *In-vivo*-Aktivität enorm gesteigert: In Diskriminationsstudien mit LSD-trainierten Ratten substituierte das Tetrahydrobenzodifuran DOB-FLY (**389**; auch bekannt als 3C-B-FLY, ED_{50}= 0.061µmol/kg) potent und übertraf DOB (**2**, ED_{50}= 1.12µmol/kg) damit bei weitem. Dafür verantwortlich gemacht wurden vor allem die erhöhte Hydrophobizität und die optimale Orientierung der Sauerstoff-Elektronenpaare durch konformationelle Einschränkung. Später wurde gezeigt, dass die funktionelle Potenz (Phosphoinositidhydrolyse) gegenüber den offenkettigen Analoga leicht gesteigert ist [6]. Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass dieselbe Enantioselektivität (*R*>*S*) für die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren sowie eine Potenz wie bei den einfachen Phenylalkylaminen besteht, wenn auch nicht so ausgeprägt [6].

Die Substanz 2C-B-FLY (**388**) zeigte eine ED_{50}= 0.31µmol/kg, und DOM-FLY (**390**, ED_{50}= 0.78µmol/kg) war nur leicht potenter als DOB (**2**).



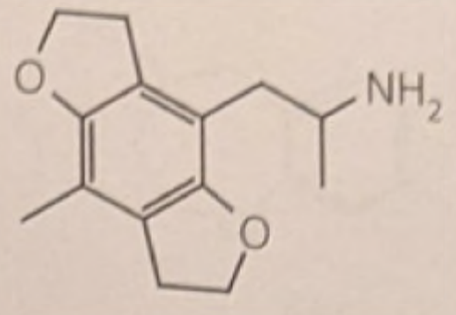
388

2C-B-FLY



389

DOB-FLY



390

DOM-FLY

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse wurde ein Bindungsmodell für Phenethylaminliganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor postuliert (Abb. 22) [3]. Beide MeO-Gruppen liegen idealerweise *in plane* zum Benzenring, und damit war die Ausrichtung der Lone-pair-Elektronen geklärt.

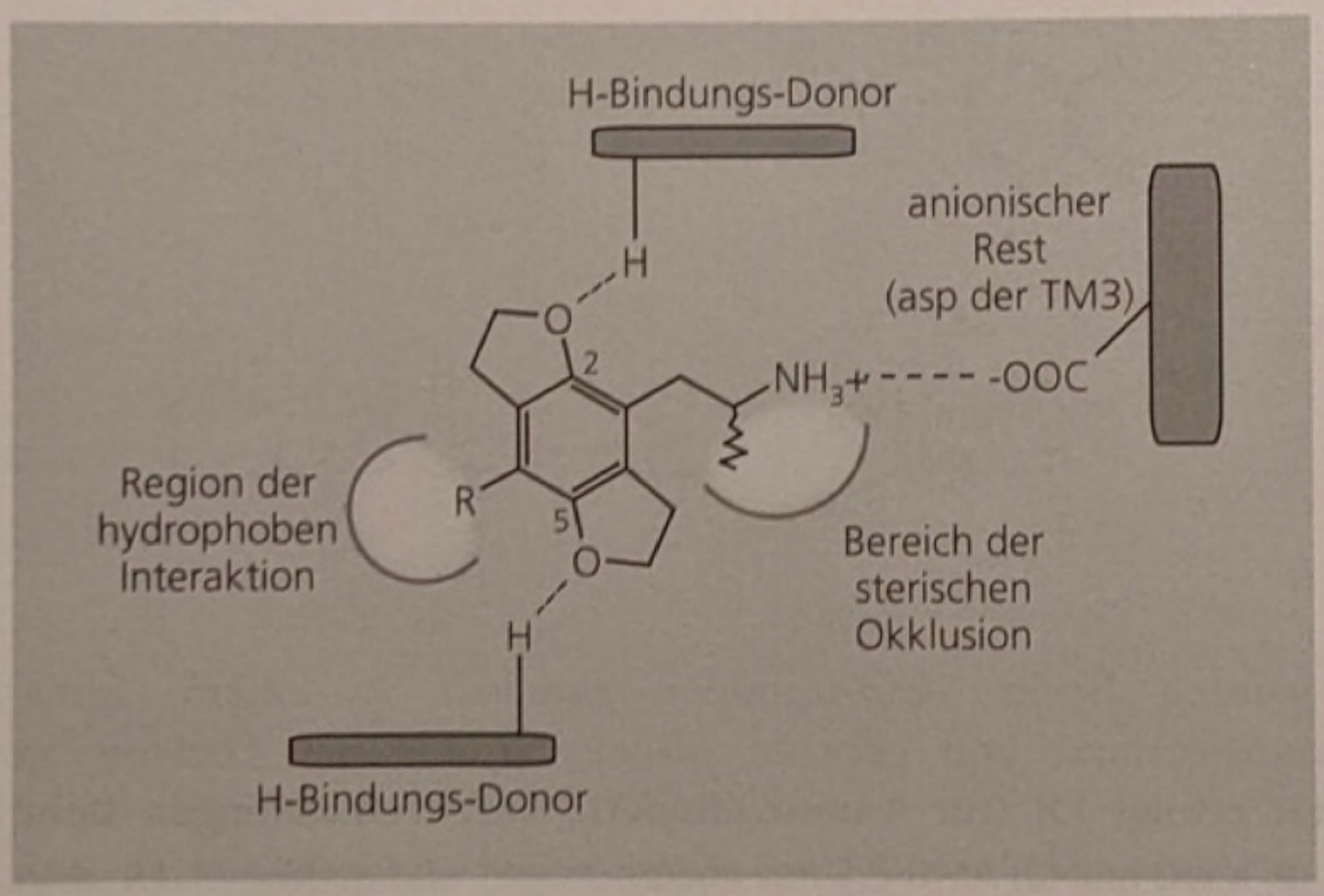
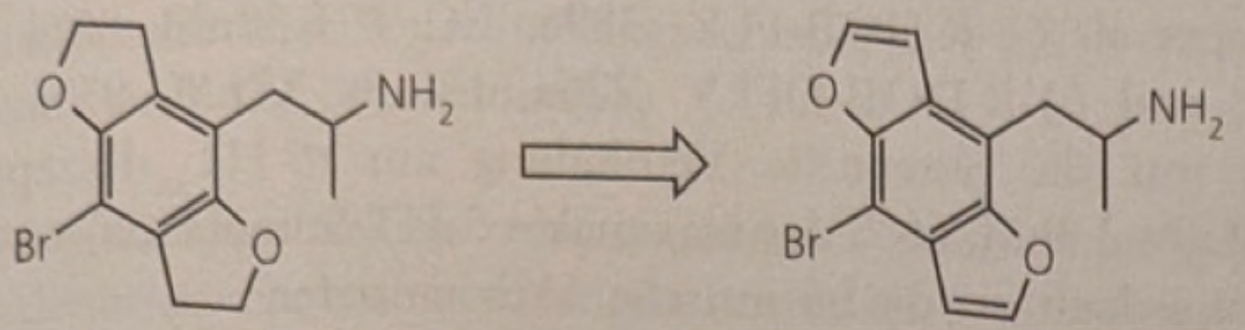


Abb. 22. Vereinfachtes postuliertes Bindungsmodell für Phenethylaminliganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor [29]. Die Lone-pair-Elektronen des 2-*O* sind für hohe Affinität *syn* und die des 5-*O* *anti* zur Seitenkette angeordnet.

Eine darauf folgende Strukturabwandlung der Tetrahydrobenzodifuranstruktur war das komplette Aromatisieren zu einer Benzodifuraneinheit. So zeigte die Gruppe von *Nichols*, dass Phenylalkylamine mit diesem Strukturelement verglichen mit den Tetrahydrobenzodifuranderivaten nochmals eine erheblich höhere Bindungsaffinität zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren aufweisen und ihre *In-vivo*-Aktivität ebenfalls gesteigert ist (Abb. 23) [6, 170, 171].

Das komplett aromatisierte DOB-DFLY (**226**; auch bekannt als Bromo-DragonFLY) zeigte an [^{125}I]DOI markierten h5-HT_{2A}-Rezeptoren eine Affinität von K_i= 0.04nM (40pM!) und war somit deutlich affiner als DOB-FLY (**389**, K_i= 0.48nM). Die hohe Potenz von **226** war nicht nur auf den *In-vitro*-Versuch beschränkt. In einer Diskriminationsstudie vermochte DOB-DFLY (**226**) mit einem ED_{50}= 0.022µmol/kg das Analogon DOB-FLY (**389**; ED_{50}= 0.061µmol/kg) und gar zum erstenmal überhaupt LSD (ED_{50}= 0.040µmol/kg) zu übertreffen [170, 171].



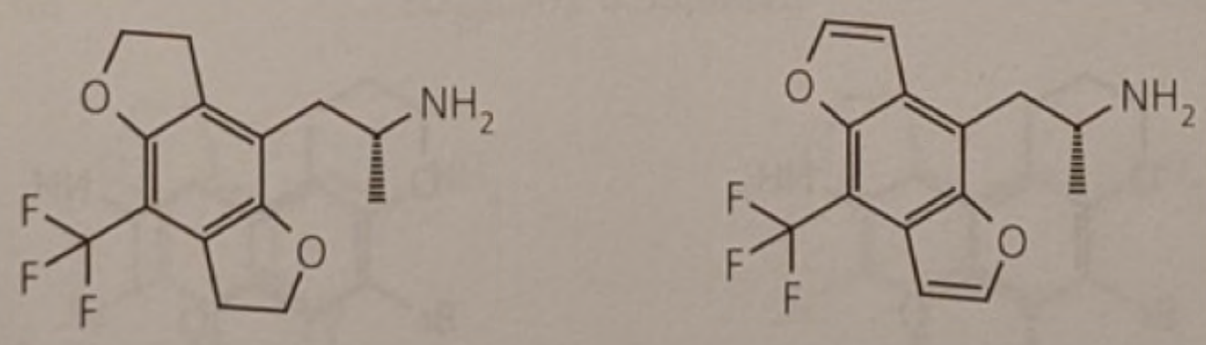
389; DOB-FLY
h5-HT_{2A}: 0.48nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): 0.061µM/kg

226; DOB-DFLY
h5-HT_{2A}: 0.04nM ([^{125}I]DOI)
ED_{50}(LSD): 0.022µM/kg

Abb. 23. Das Aromatisieren des Tetrahydrobenzodifurankerns zum Benzodifuran geht mit einer Steigerung der Affinität und der *In-vivo*-Aktivität einher. In einer Drug-Discrimination-Studie mit LSD (ED_{50}= 0.040µmol/kg) vermochte **226** dieses sogar zu übertreffen.

DOB-DFLY (**226**) war somit das erste Arylalkylamin, das die Potenz von LSD in einem Verhaltenstest übertraf, und dabei einen anderen Nukleus als Benzen oder Indol trägt [171]. Die Affinität zum h5-HT_{2C}-Rezeptor betrug K_i= 0.02nM (20pM!) und somit war **226** auch für diesen Rezeptor der potenteste zitierte Ligand. Zu erwähnen ist, dass **226** hier lediglich als Racemat gemessen wurde.

Als nächstes wurde die Enantioselektivität am r5-HT_{2A}- und r5-HT_{2C}-Rezeptor sowie die funktionelle Potenz (Phosphoinositidhydrolyse) am r5-HT_{2A}-Rezeptor bei den Tetrahydrobenzodifuranen DOB-FLY (**389**) und DOTFM-FLY (**391**) sowie den Benzodifuranen DOB-DFLY (**226**) und DOTFM-DFLY (**392**) bestimmt [6] (Substanzen ohne 4-Substituent sind im Kapitel 7.3.3.1 beschrieben). Die beiden letzteren erwiesen sich als die affinsten und zeigten Affinitäten und funktionelle Potenz, die im vergleichbaren Bereich lagen. Zum [^{3}H]DOB markierten r5-HT_{2A}-Rezeptor zeigte (-)-*R*-DOTFM-DFLY (**392a**, K_i= 0.29nM) die gleiche Affinität wie (-)-*R*-DOB-DFLY (**226a**, K_i= 0.31nM) (Bemerkung: hier wurden geklonte Rezeptoren der Ratte und [^{3}H]DOB als *Hot Ligand* verwendet [6]. In der Ref. [171] wurden geklonte Humanrezeptoren und [^{125}I]DOI verwendet).



391; *R*-DOTFM-FLY
K_i r5-HT_{2A}: 0.70nM ([^{3}H]DOB)

392; *R*-DOTFM-DFLY
K_i r5-HT_{2A}: 0.29nM ([^{3}H]DOB)

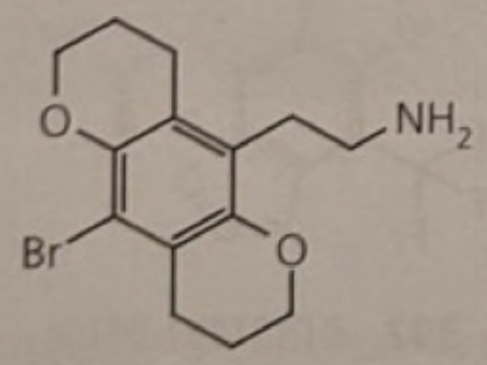
Für die untersuchten Verbindungen zeigte sich der Trend, dass nicht nur die Affinitäten, sondern auch die funktionelle Potenz (Phosphoinositidhydrolyse) am r5-HT_{2A}-Rezeptor von den offenkettigen über die FLY- hin zu den DFLY-Verbindungen zunehmen. Es setzte sich wie bei den einfachen 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen (3C-Derivate) der Trend fort, dass die *R*-Enantiomere primär für die Affinität und Aktivität am r5-HT_{2A}-Rezeptor verantwortlich sind, wenn auch nicht so ausgeprägt, wie dies bei den einfachen 3C-Derivaten der Fall ist [6]. Dies konnte auch für den r5-HT_{2C}-Rezeptor gezeigt werden. Es konnte innerhalb der geprüften Substanzen keine signifikante Subtyp-Selektivität beobachtet werden.

Im Phosphoinositidhydrolyse-Versuch war DOB (**2**, EC_{50}= 72nM, 79% der maximalen 5-HT Stimulation) weniger potent als (-)-*R*-DOB-FLY (**389a**, EC_{50}= 8.38nM, 80% der maximalen 5-HT Stimulation), und (-)-*R*-DOB-DFLY (**226a**, EC_{50}= 2.7nM, 93% der maximalen 5-HT Stimulation) war die potenteste Verbindung am r5-HT_{2A}-Rezeptor. (-)-*R*-DOTFM-DFLY (**392a**, EC_{50}= 3.8nM, 60% der maximalen 5-HT-Stimulation) erwies sich als nur etwas weniger potent, jedoch war die intrinsische Aktivität tiefer.

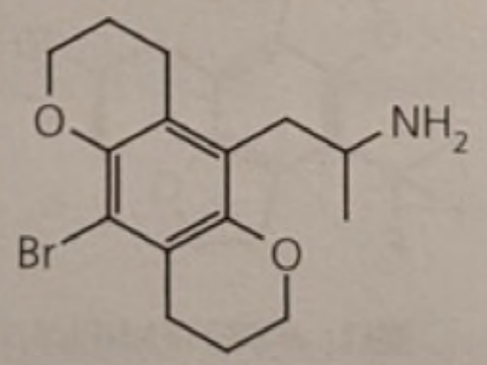
Die Autoren gaben für die erhöhten Affinitäten und Potenzen der DFLY-Verbindungen gegenüber den FLY-Verbindungen als mögliche Erklärung an, dass einerseits die erhöhte Lipophilie eine bessere Interaktion mit der hydrophoben Region des Rezeptors zulässt. Andererseits könnte die erweiterte Aromatizität in der DFLY-Serie verglichen mit der FLY-Serie die Interaktion durch bevorzugtes π-stacking fördern. Obschon die Wasserstoffbrücken-Akzeptoren im Furansystem schwächer sind, scheint das Benzodifuransystem vorzüglich für die Interaktion zu sein. Obwohl die Potenz der DFLY-Serie gegenüber der FLY-Serie generell höher war, blieb die intrinsische Aktivität interessanterweise größtenteils unverändert. Später wurde gezeigt, dass die erhöhte *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz von DOB-DFLY (**226**) gegenüber DOB-FLY (**389**) am besten durch die erhöhte Lipophilie erklärt werden kann [122] (siehe auch Kapitel 8.5.19).

Es drängte sich später die Frage auf, was mit einer Ringhomologisierung bewirkt werden kann. So wurden die beiden heterocyclischen Dihydrofuranringe zum Strukturelement Hexahydrobenzodipyran erweitert [4].

Die beiden Verbindungen 2C-B-MOTH (**393**) und DOB-MOTH (**394**) waren *in vitro* sowie *in vivo* weniger potent als ihre direkten Tetrahydrobenzodifuran-Gegenspieler, lagen jedoch immer noch im Bereich der potentesten nichtrigiden Phenylalkylamine. An [^{125}I]DOI markierten r5-HT_{2A}-Rezeptoren zeigten **393** und **394** eine Affinität von K_i= 1.76 und 3.87nM, respektive (K_i-Werte mit [^{3}H]Ketanserin-Markierung stammen aus Ref. [173]). In einer Drug-Discrimination-Studie mit Ratten vermochten **393** und **394** mit einem ED_{50}= 2.48 resp. 0.47µmol/kg für LSD zu substituieren.



393; 2C-B-MOTH
K_i r5-HT_{2A}: 1.76nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2A}: 3.46nM ([^{3}H]Ketanserin)
ED_{50}(LSD): 2.48µM/kg



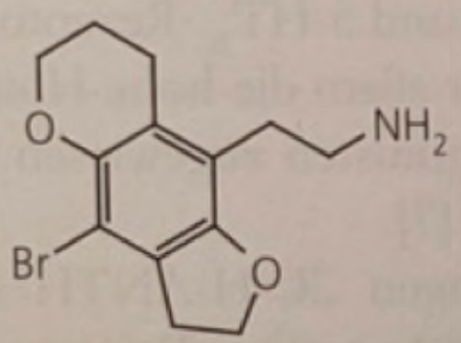
394; DOB-MOTH
K_i r5-HT_{2A}: 3.87nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2A}: 3.77nM ([^{3}H]Ketanserin)
ED_{50}(LSD): 0.47µM/kg

Offenbar scheinen die Bindungsregionen der Sauerstoffatome relativ tolerant gegenüber dieser sterischen Expansion zu sein, solange die lone-pair Eletronen der Alkoxygruppen durch Fixierung zur entsprechenden Ausrichtung gezwungen werden (wahrscheinlich die Serinreste S239 und S159 [137, 172]). Die Messung der funktionellen Potenz (Phosphoinositidhydrolyse) am 5-HT_{2A}-Rezeptor ergab für 2C-B-MOTH (**393**; EC_{50}= 257nM; 45% der

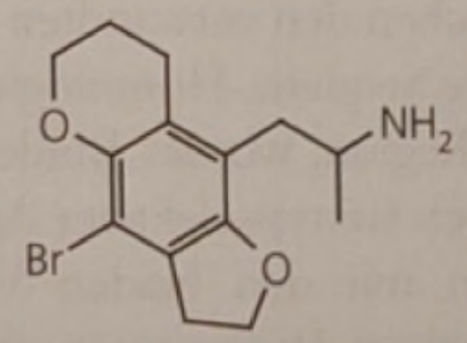
5-HT Stimulation) und DOB-MOTH (**394**; EC_{50}= 117nM; 82% der 5-HT Stimulation) doch deutlich reduzierte Werte im Vergleich zu (-)-(*R*)-DOB-FLY (**389a**, EC_{50}= 8.38nM, 80% der maximalen 5-HT Stimulation).

Als nächster Schritt wurden „Hybrid"-Benzofuran-Benzopyran-Kongenere hergestellt um damit weitere Untersuchungen zur Größe der Bindungstaschen innerhalb der Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoragonist-Bindungsstelle zu bewerkstelligen (Substanzen 2C-B-FLYMOTH (**395**), DOB-FLYMOTH (**396**), DOB-DFLYMOTH (**397**), 2C-B-MOTHFLY (**398**) und DOB-MOTHFLY (**399**)) [173]. Obwohl alle Hybridisomere vergleichbare r5-HT_{2A}-Affinitäten im tiefen nanomolaren Bereich zeigten ([^{3}H]Ketanserinmarkierung), wiesen diejenigen mit dem kleineren Furanring in der 2-Position eine 4–15-mal größere funktionelle Potenz auf (Phosphoinositidhydrolyse) als diejenigen mit dem größeren Pyranring in dieser Position. Wenn der Furanring von **395** aromatisiert wurde, erhielt man für **397** eine Affinität, die mit derjenigen von DOB-FLY (**389**) vergleichbar ist.

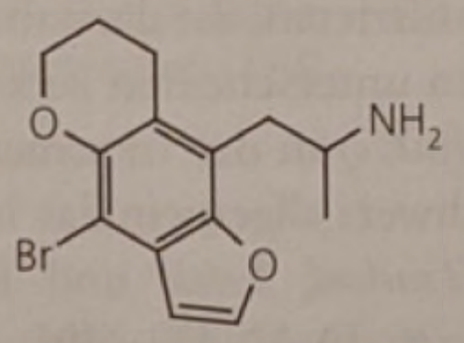
Wie bereits mit verschiedenen Ansätzen gezeigt wurde (siehe auch 8.5.21, Modifikationen der 2,5-Dimethoxy-Substituenten), bestätigten diese Moleküle für die Bindungsregion der 2-Position von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen eine gegenüber der 5-Position eingeschränktere Akkomodation des Rezeptors.



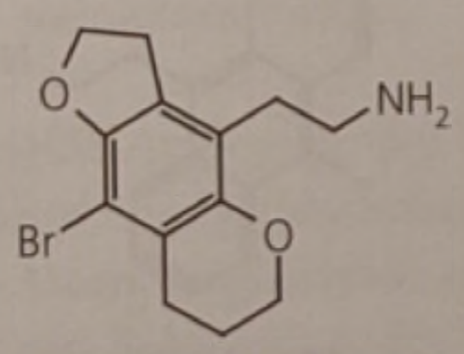
395; 2C-B-FLYMOTH
K_i r5-HT_{2A}: 11nM ([^{3}H]Ketanserin)
EC_{50} (PI): 9.4nM (61% 5-HT)
ED_{50}(LSD): nd



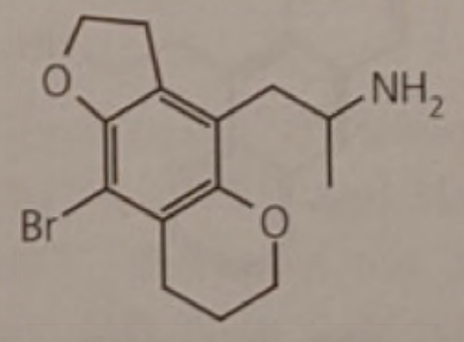
396; DOB-FLYMOTH
K_i r5-HT_{2A}: 3.6nM ([^{3}H]Ketanserin)
EC_{50} (PI): 19nM (86% 5-HT)
ED_{50}(LSD): 0.38µM/kg



397; DOB-DFLYMOTH
K_i r5-HT_{2A}: 1.0nM ([^{3}H]Ketanserin)
EC_{50} (PI): 13nM (102% 5-HT)
ED_{50}(LSD): nd



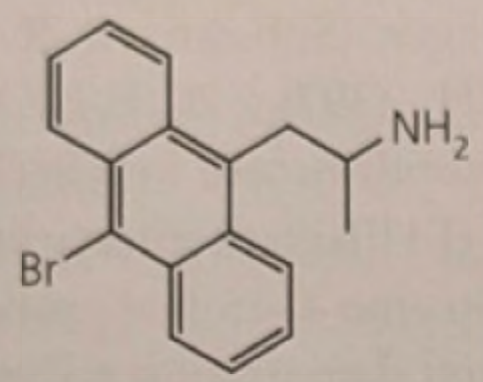
398; 2C-B-MOTHFLY
K_i r5-HT_{2A}: 8.4nM ([^{3}H]Ketanserin)
EC_{50} (PI): 146M (64% 5-HT)
ED_{50}(LSD): nd



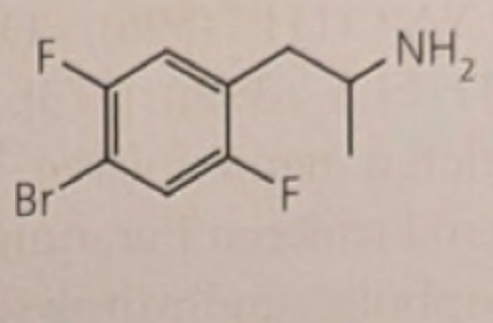
399; DOB-MOTHFLY
K_i r5-HT_{2A}: 5.3nM ([^{3}H]Ketanserin)
EC_{50} (PI): 78nM (74% 5-HT)
ED_{50}(LSD): 1.16µM/kg

Die Verbindung DOB-ANTH (**224**) [122] weist wie DOB-DFLY (**226**) eine erweiterte Aromatizität auf. Die Substanz BDFA (**227**) trägt anstelle der beiden 2,5-Dialkoxy-Reste *F*-Atome. Fluor bildet viel schwächere Wasserstoffbrücken aus als Sauerstoff (siehe auch Exkurs Fluor in der Medizinalchemie). Beide Verbindungen **224** und **227** binden mit mäßiger Affinität an den 5-HT_{2A}-Rezeptor, doch das Drug-Discrimination-Experiment zeigte, dass

beide frei von agonistischer Aktivität sind, da in LSD-trainierten Ratten keine Substitution erfolgte. Demzufolge werden offenbar die *O*-Atome in DOB-FLY (**389**) und DOB-DFLY (**226**) für die *Efficacy* in den Phenylalkylaminen benötigt und weder die extrem schwache *H*-Bindungsfähigkeit der *F*-Atome von BDFA (**227**) noch die erweiterte Aromatizität von DOB-ANTH (**224**) reichen für eine Rezeptoraktivierung aus.



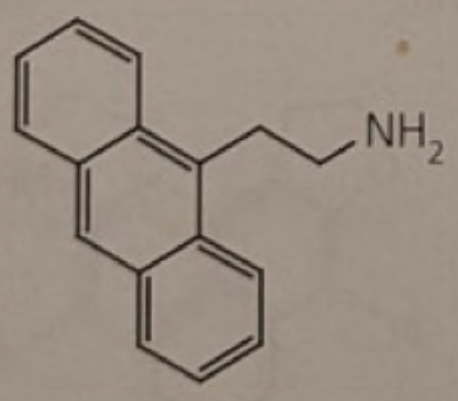
224; DOB-ANTH
K_i r5-HT_{2A}: 313nM ([^{3}H]MDL 100,907)



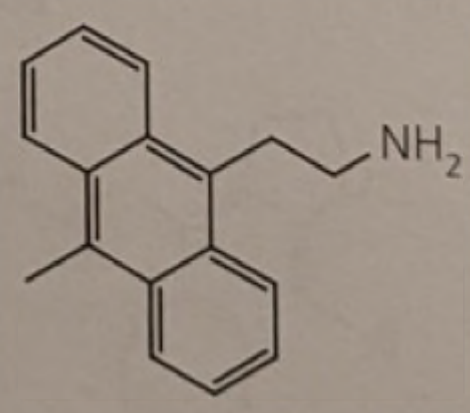
227; BDFA
K_i r5-HT_{2A}: 2505nM ([^{3}H]MDL 100,907)

Die rigide FLY- [3, 6] und DFLY-Serie [6, 171] sowie die MOTH-Verbindungen [4] zeigten eine leicht erhöhte Affinität zum 5-HT_{2C}- *vs.* 5-HT_{2A}-Rezeptor. Obschon die Unterschiede der Affinität (2–5-fach) nicht genügen, um von Subtypselektivität zu sprechen, könnte diese strukturelle Änderung vielleicht als Leitstruktur dazu verwendet werden, um Liganden zu identifizieren, die dazu dienen, zwischen den verwandten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtypen unterscheiden zu können. Die Sequenz-Homologie und vor allem die hohe Homologie (80%) in der transmembranen Region, wo das Binden der Agonisten zugewiesen wird, erschwert allgemein das Identifizieren subtypselektiver Agonisten [7].

Trachsel, *Setola* und *Roth* gaben mit den beiden Verbindungen 2C-H-ANTH (**400**) und 2C-D-ANTH (**401**) einen weiteren Hinweis für die Möglichkeit einer Präferenz für den 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyp (18- und 6-fach) [38], obwohl anzumerken ist, dass diese Verbindungen höchstwahrscheinlich Antagonisten sind.

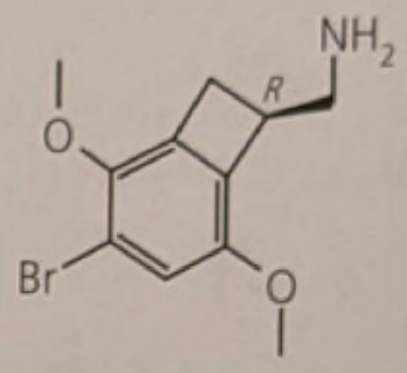


400; 2C-H-ANTH
K_i h5-HT_{2A}: 337nM ([^{3}H]Ketanserin)
K_i r5-HT_{2C}: 19nM ([^{3}H]Mesulergin)



401; 2C-D-ANTH
K_i h5-HT_{2A}: 103nM ([^{3}H]Ketanserin)
K_i r5-HT_{2C}16nM ([^{3}H]Mesulergin)

Die Erkenntnisse aus dem konformationellen Einschränken der Alkylaminseitenkette sowie der MeO-Gruppen von 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen, die ortsgerichtete Mutagenese (zusammengefasst in [125]) und das molekulare Modeling haben bemerkenswert zum Verständnis des Bindens dieser Liganden an den 5-HT_{2A}-Rezeptor beigetragen. Die folgende Abb. 24 zeigt ein Modell des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit dem potenten Agonisten (*R*)-2C-BCB (**228a**) gedockt [174].



228a; *R*-2C-BCB

Abb. 24. *Cartoon*-Darstellung des 5-HT_{2A}-Rezeptors, mit (*R*)-2C-BCB (**228a**) in der Bindungsregion [174].

Es folgt eine Übersicht der strukturellen Modifikationen rund um die konformationelle Einschränkung der MeO-Gruppen von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen (Abb. 25). Die jeweiligen Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor der Ratte oder des Menschen sind als Bindungskonstanten (K_i) gegeben, der dazugehörige *Hot Ligand* ist in Klammern angefügt. Die Resultate aus den Diskriminationsstudien an Ratten sind als ED_{50}-Werte gegeben (Substitution in LSD-trainierten Ratten).

Es sind weitere, rigide Analoge in der Literatur beschrieben. Die Verbindungen **404**-**406** sind in Ref. [43] erwähnt; die beiden Substanzen 2C-MeTriox (**405**) und MeTriox (**406**) sind mit ihrem dritten *O*-Atom vergleichbar affin zum 5-HT_{2A}-Rezeptor wie 2C-D-FLY (**404**). Die Firma *Alcon* hat mit Substanzen des Typs **407** und **408** einen weiteren Versuch unternommen, durch Einführen polarer Gruppen (R= Hydroxyalkyl, Ether, Ester, Carbonsäuren, 2-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)alkyl) in potenten Serotonin-5-HT_{2A}-Agonisten deren Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke zu unterbinden [175]. Solche Substanzen könnten durch ihre okulare hypotensive Aktivität zur Behandlung von Grünem Star verwendet werden. Einige der Substanzen mit hoher Affinität und funktioneller Potenz erwiesen sich in okularhypertensiven Affen als effizient (siehe auch Substanzen **82**-**87** im Kapitel 8.5.4 und Kommentare in 8.5.25).

Ralf Heim zeigte, dass nicht nur an 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen eine *N*-Benzylierung (siehe Kapitel 8.5.26), sondern auch an den Tetrahydrobenzodifuranen sowie Benzodifuranen eine *N*-(2-Methoxybenzyl)-Gruppe zu einer Affinitätssteigerung führt (Strukturen **409** und **410**) [154]. Allerdings konnte im Gegensatz zu den primären

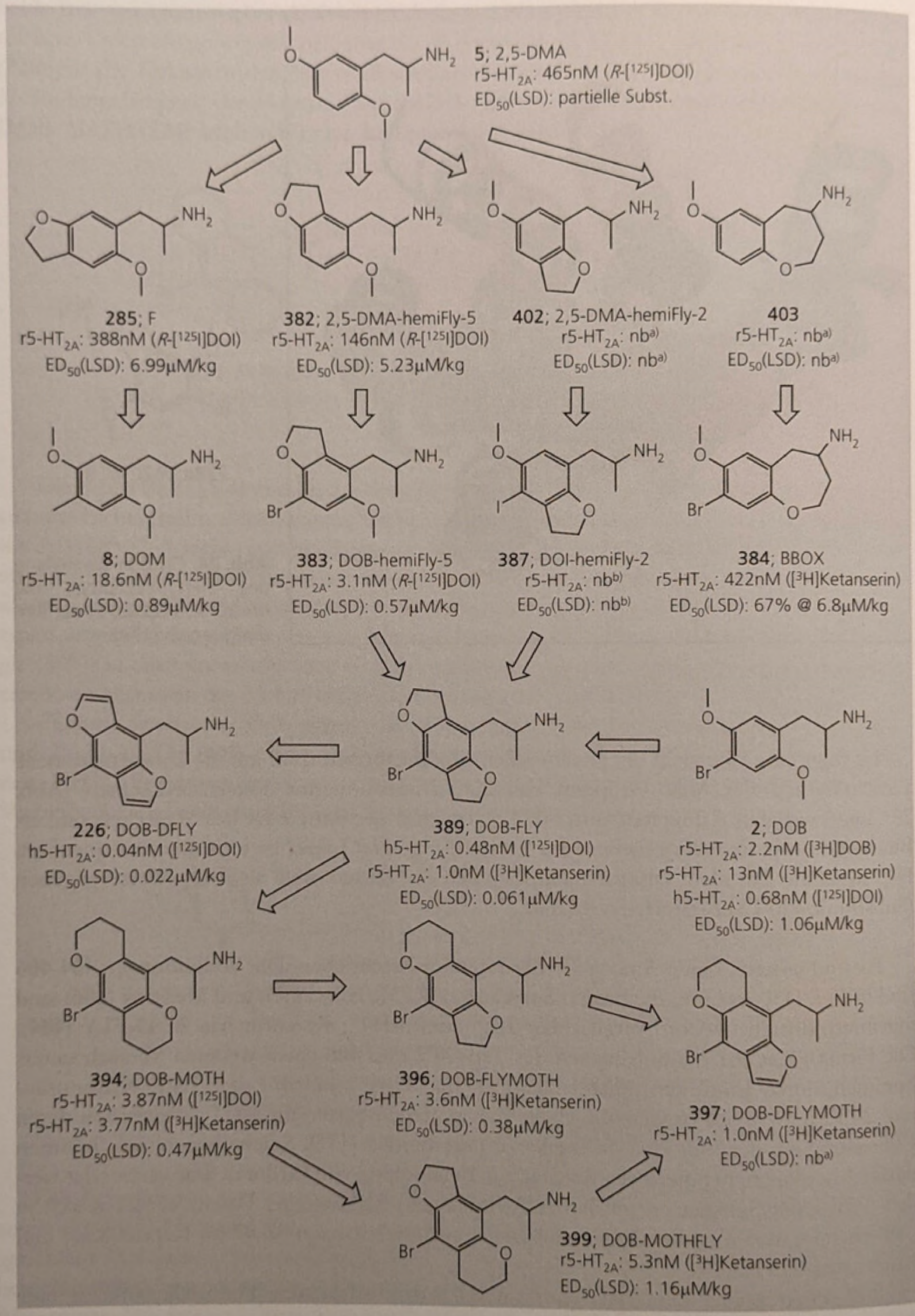
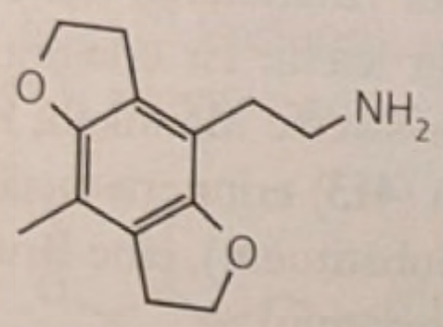


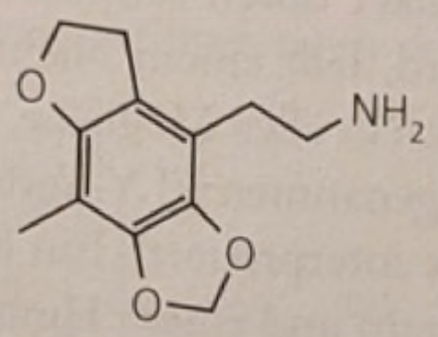
Abb. 25. Rigidisierung der MeO-Gruppen von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen und dessen Einfluss auf die Bindungseigenschaften (K_i-Werte) am 5-HT_{2A}-Rezeptor sowie auf die *In-vivo*-Potenz (ED_{50}, Drug-Discrimination, LSD als Training Drug). a) nicht determiniert. b) 'potenter' als DOI [169].

Aminen (DOB-FLY (**389**) *vs.* DOB-DFLY (**226**)) bei den *N*-benzylierten FLY- *vs.* DFLY-Verbindungen durch den Aromatisierungsschritt (Tetrahydrobenzodifuran zu Benzodifuran) keine signifikante Steigerung der Affinität beobachtet werden. Eine α-Methylgruppe führte auch hier zu einem deutlichen Affinitätsverlust [154]. Die Substanz 2C-B-FLY-NBOMe (**409**, R=H, R'=Me) erwies sich als potenter Ligand des r5-HT_{2A}-Rezeptors (K_i=0.14nM) [43]. Die *N*-(2-Methoxybenzyl)-Gruppe wurde auch in 2C-BCB (**228**) eingeführt [43]: Mit einer Bindungsaffinität von K_i=0.27nM zum h5-HT_{2A}-Rezeptor ([^{125}I]DOI markiert) erwies sich 2C-BCB-NBOMe (**411**) gleich affin wie (*R*)-2C-BCB (**228a**; K_i=0.26nM).

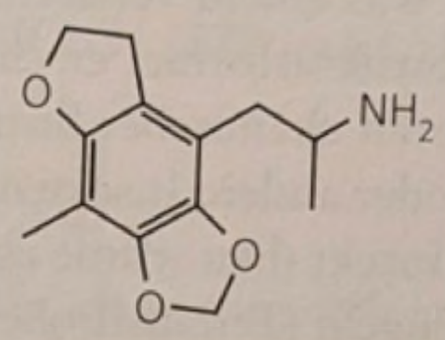
Das Cyclopropanderivat DMCPA-FLY (**412**) wurde als extrem zersetzungsanfällig bezeichnet [176].



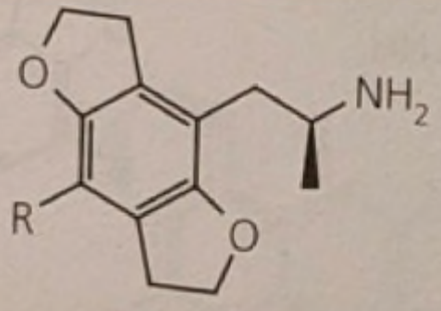
404; 2C-D-FLY
K_i h5-HT_{2A}: 6.22nM ([^{125}I]DOI)
K_i h5-HT_{2C}:1.91nM ([^{125}I]DOI)



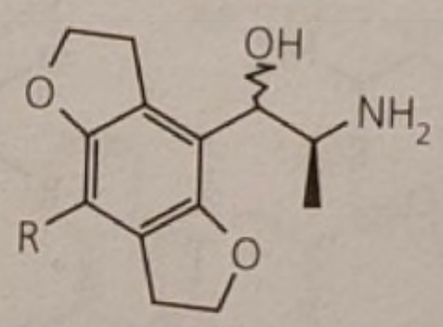
405; 2C-MeTriox
K_i h5-HT_{2A}: 10.35nM ([^{125}I]DOI)
K_i h5-HT_{2C}: 2.84nM ([^{125}I]DOI)



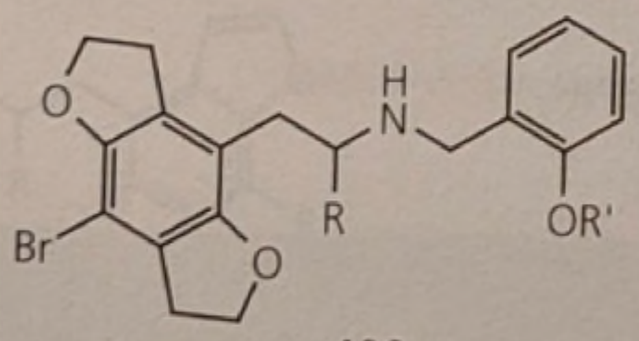
406; MeTriox
K_i h5-HT_{2A}: 6.33nM ([^{125}I]DOI)
K_i h5-HT_{2C}: 4.87nM ([^{125}I]DOI)



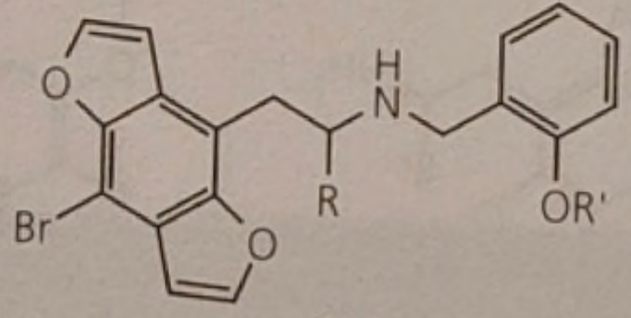
407



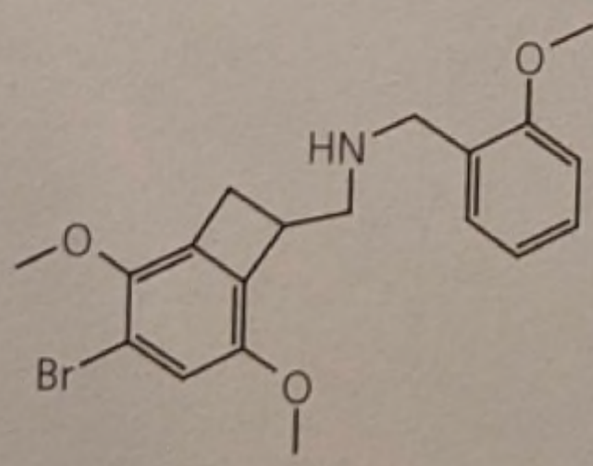
408



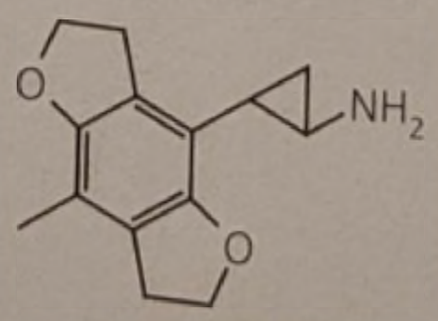
409



410



411; 2C-BCB-NBOMe

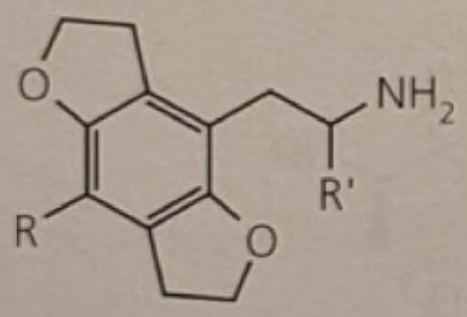


412; DMCPA-FLY

8.5.27.3. Zur Nomenklatur der alkyloxyrigidisierten Phenylalkylamine

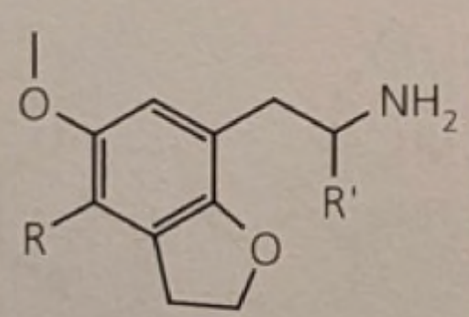
Da viele der offenkettigen Derivate Trivialnamen tragen und die chemischen Namen viel zu lang sind, um effizient gebraucht zu werden, wurde auch bei den rigiden Analogen zu Kunstnamen gegriffen. Grundsätzlich gilt: Die 3C-Serie bedient sich an einer Kombination aus dem ursprünglichen Namen und dem neuen, für die Serie geprägten Namen (z. B. DOB mit der FLY-Struktur ergibt DOB-FLY). Bei den 2C-Verbindungen wird analog dazu der Name des Stammderivats mit dem für die Serie prägenden Namen kombiniert (z. B. 2C-B mit FLY-Struktur ergibt 2C-B-FLY). Die Namensprägung für die jeweilige Serie erfolgte auf humorvolle Weise in Anlehnung an das Erscheinungsbild der Verbindungen auf dem Papier. Was einem versierten Chemiker durch sein automatisiertes Analysieren der chemischen Strukturformel erschwert wird, fällt einem Nicht-Chemiker leicht: Er erkennt beim Betrachten chemischer Strukturformeln alles Mögliche, so beispielsweise Männlein, Kekse, Käfer oder andere Insekten. Die sogenannten FLY-Verbindungen (**413**) erinnern tatsächlich an ein Insekt (hier wurde eine Fliege interpretiert). Ein Kopf (4-Substituent), eine Brust mit zwei Flügeln (Tetrahydrobenzodifuran) und einem Hinterleib (Ethylamin).

Liegt nur ein „Flügel" vor (Halbflügler), so wird der Term hemiFLY-2 (**414**) oder hemiFLY-5 (**415**) verwendet, je nachdem, wo sich der Flügel befindet (2- oder 5-Position).



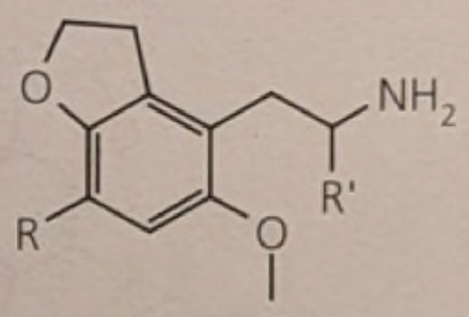
413

FLY-Verbindungen



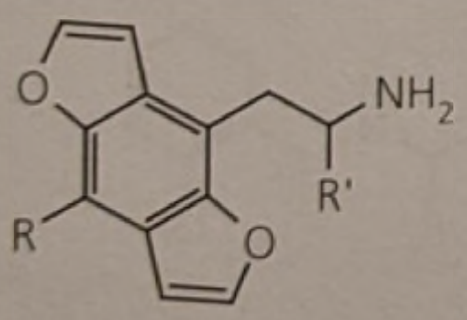
414

hemiFLY-2-Verbindungen



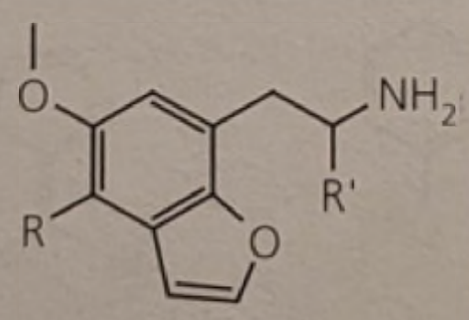
415

hemiFLY-5-Verbindungen



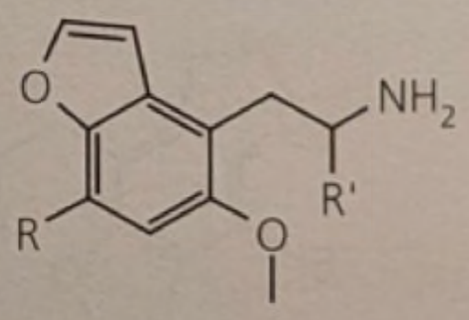
416

DFLY-Verbindungen
(Dragonfly-Verbindungen)



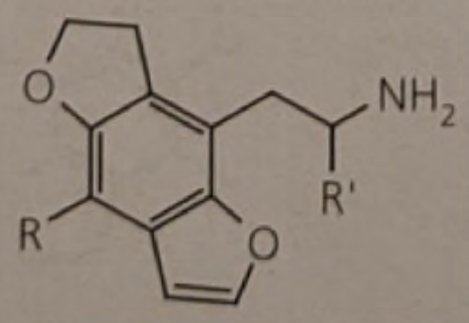
417

hemiDFLY-2-Verbindungen



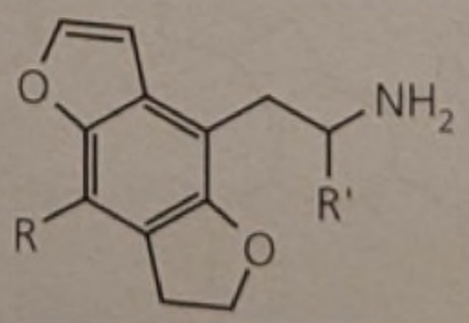
418

hemiDFLY-5-Verbindunger



419

DFLYFLY-Verbindungen



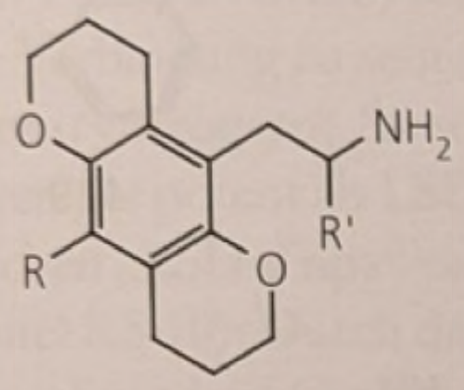
420

FLYDFLY-Verbindungen

Sind die Dihydrofurane zu Furanen oxidiert (Benzodifuransystem), dann zählen die Verbindungen zu den strukturell schönen Dragon-FLY (DFLY)-Verbindungen (**416**). Es ist eine Anlehnung an die ästhetisch anmutende Libelle (engl.: *dragonfly*, Abb. 26, l).

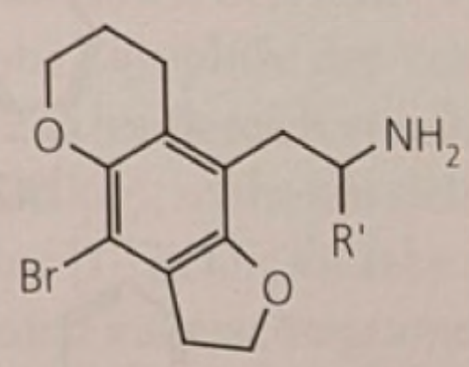
Auch hier lassen sich „Halbflügler" konstruieren, die zu den hemiDFLY-2- oder hemiDFLY-5-Verbindungen (**417**-**418**) werden, und es kann auch eine Kombination aromatisierter und nichtaromatisierter Flügel erfolgen, woraus man die DFLYFLY- oder FLYDFLY-Verbindungen erhält (**419**-**420**).

Die etwas größeren Hexahydrobenzodipyrane wurden der stattlicheren Motte zugewiesen (engl.: *moth*, Abb. 26, r) und heißen deshalb MOTH-Derivate (**421**). Kombinationen mit FLY-Flügeln (Dihydrofuran oder Furan) sind auch möglich. Abhängig davon, welcher Typ zuerst folgt (2-Position), werden diese Verbindungen den FLYMOTH (**422**) oder MOTH-FLY (**423**) zugewiesen.



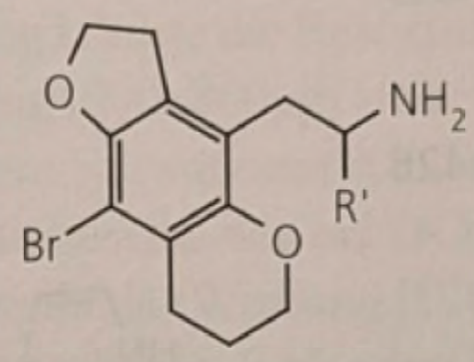
421

MOTH-Verbindungen



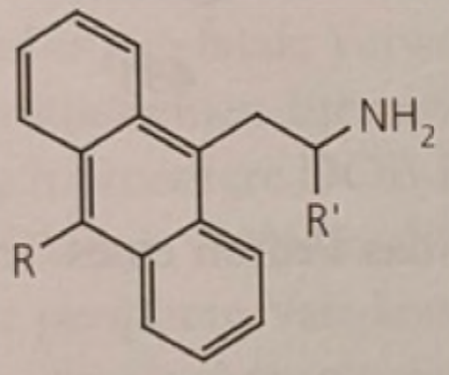
422

FLYMOTH-Verbindungen

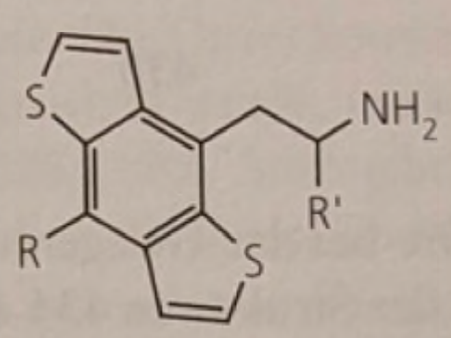


423

MOTHFLY-Verbindungen

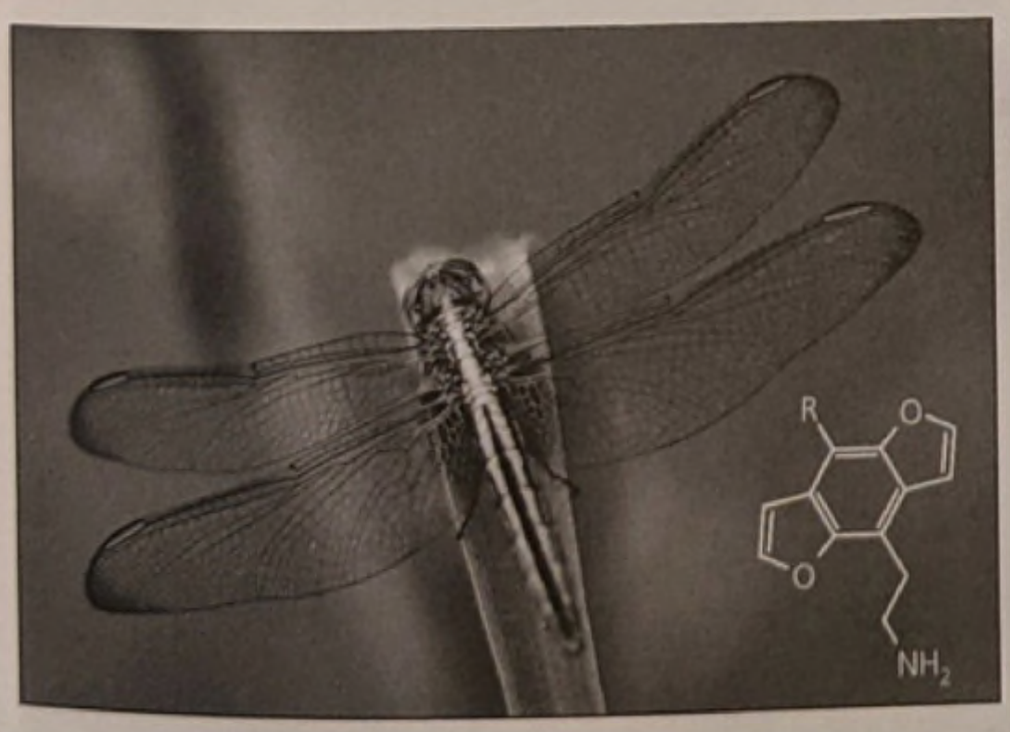


424



425

ANTH-Verbindungen



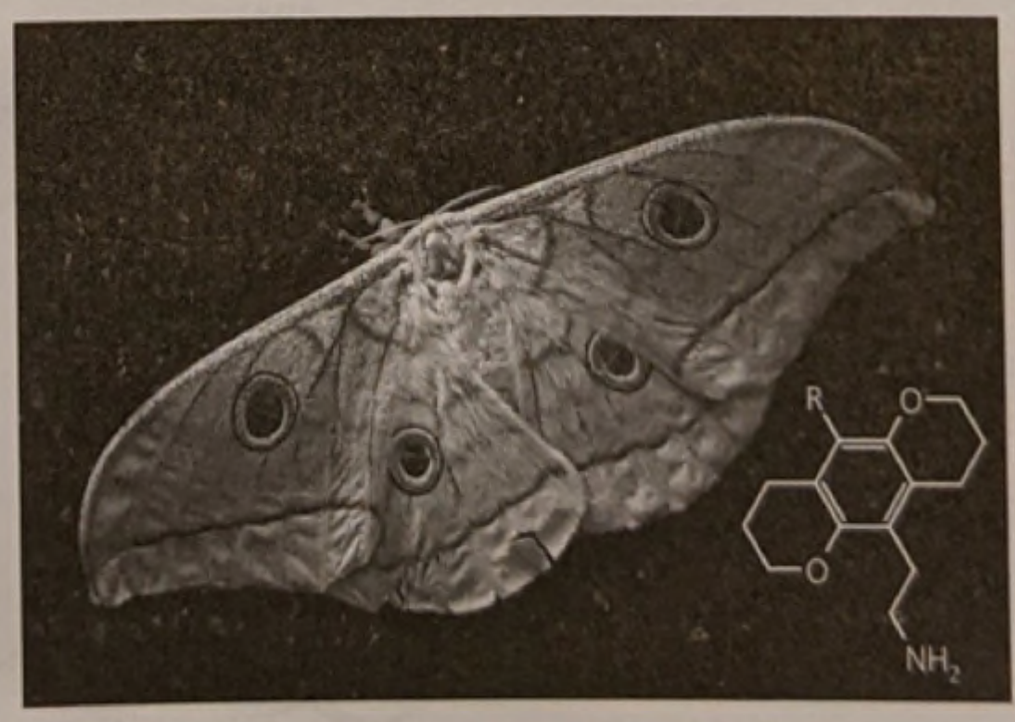
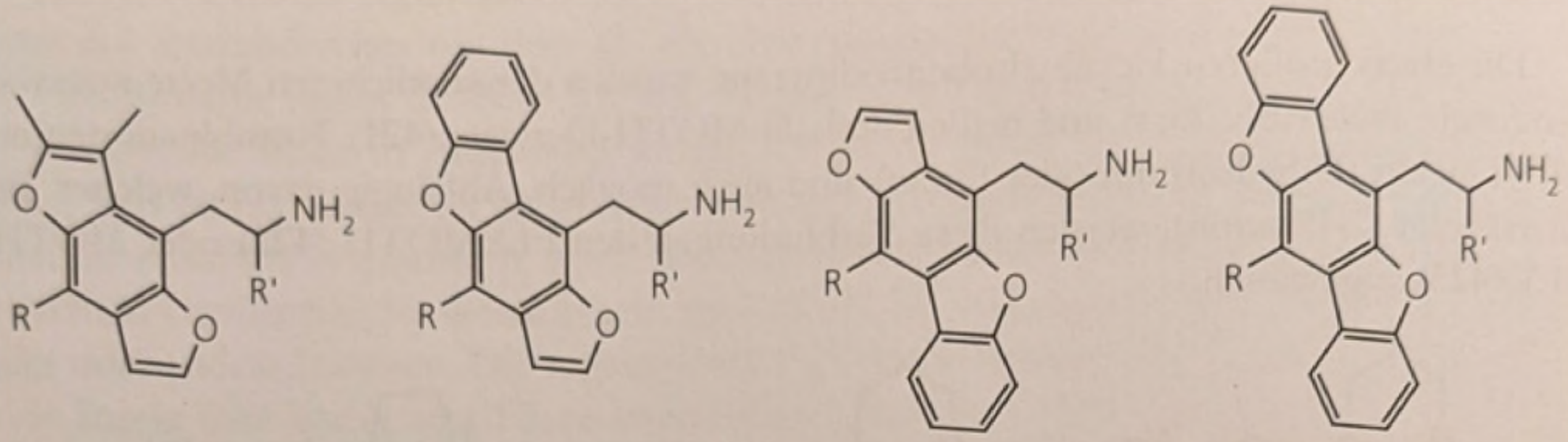


Abb. 26. l: Eine wunderschöne Libelle aus Ko Ngai, Thailand. Die Gestalt der Libelle (engl. *Dragonfly*) mit ihren markanten Flügeln war für die Namensgebung der DragonFLY-Verbindungen inspirierend. r: Die stattlichere Motte (engl. *Moth*; hier ein prächtiges Exemplar aus Siem Reap, Kambodscha) war Patin für die Namensgebung der etwas größeren MOTH-Verbindungen.

Die Anthracene boten durch ihren Namen den Term ANTH (**424**) an. Man könnte die Fantasie weiter walten lassen und die schwefelhaltigen Benzodithiophene **425** als WASP-Verbindungen bezeichnen, in Anlehnung an die gelbe Farbe des Schwefels und der Wespe.

Es wären noch viele Expansionen und Modifikationen denkbar – Strukturen **426-431** sind nur wenige Beispiele, um mehr über die Topologie des 5-HT_{2A}-Rezeptors zu erfahren.

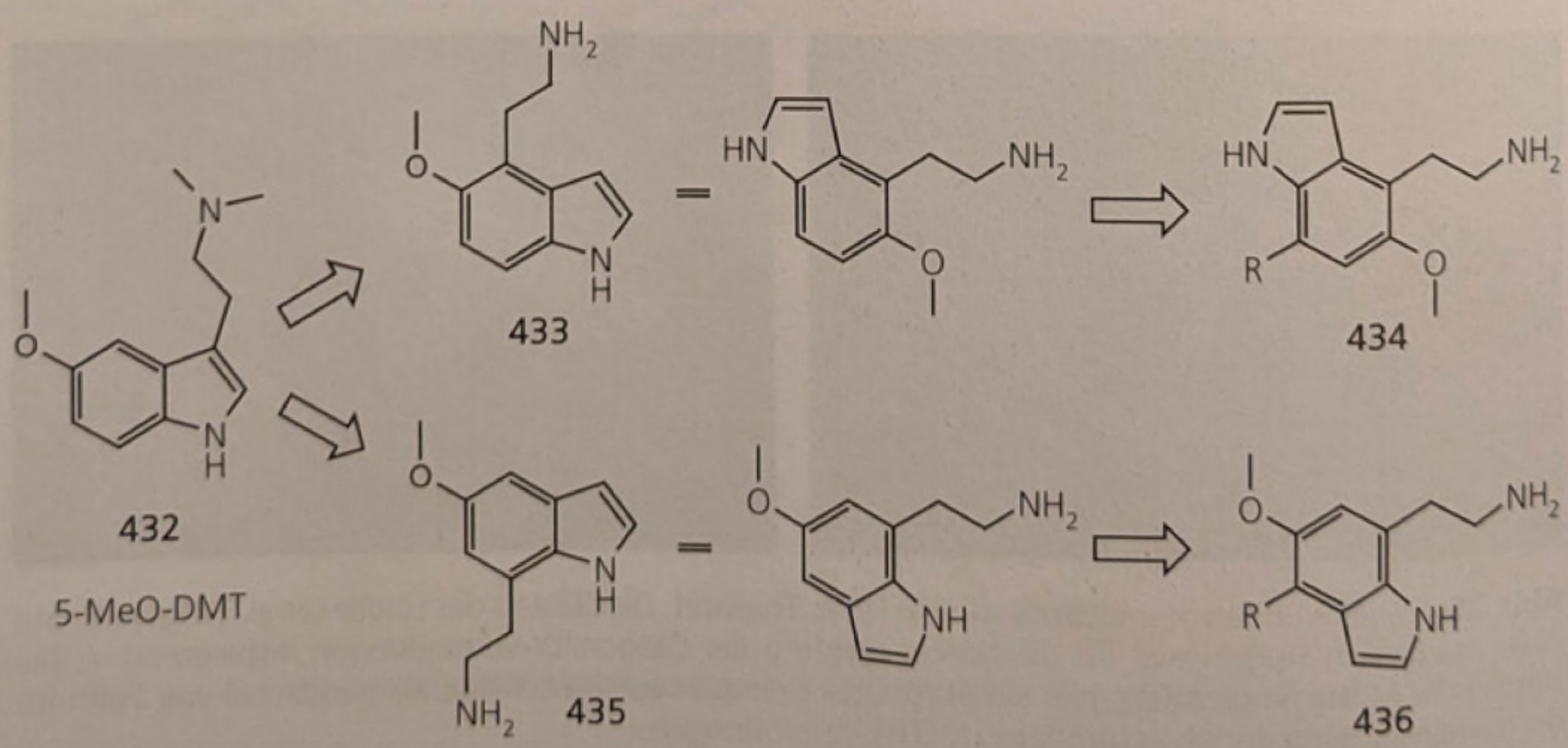


426 427 428 429

430 431

Interessant wäre bei der Gelegenheit auch das Prüfen eines Tryptamin-Phenethylamin-Hybrids im Sinne der Strukturen **434-436**.

Theoretisch sind von allen 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine Analoga des FLY-, MOTH, DFLY- hemiFLY- oder hemiDFLY-Typs (und weitere) denkbar, was Hunderte an



432 433 434 435 436

neuen potenziell aktiven 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden hervorbringen würde. So schöne Namen diese Substanzen auch tragen, einige von ihnen gelangten unlängst mit negativen Schlagzeilen in die Zeitungen und Fachpresse wie anschließend erläutert wird.

8.5.27.4. Ein fataler Schritt: aus dem Labor direkt in den Menschen

Es gibt bis anhin nur vereinzelte, mehr oder weniger vertrauenswürdige Berichte zur Aktivität der superpotenten rigiden analogen Phenylalkylamine im Menschen. Beispielsweise erwies sich 2C-B-FLY (**388**) als leicht aktiver als das konformationell nicht eingeschränkte 2C-B (**6**). Den Autoren wurde mitgeteilt, dass 10mg bereits deutlich wahrnehmbar seien [64].

Das komplett aromatisierte Benzodifuran DOB-DFLY (**226**, auch bekannt als Bromo-DragonFLY oder ABDF) scheint zumindest bei Aufnahme über die Schleimhäute eine extrem potente Verbindung zu sein (die hohe Lipophilie der Verbindung könnte die Resorption stark behindern/verzögern). So scheint **226** im Bereich von 0.2–0.8mg (200–800µg) aktiv sein, nur etwas weniger potent als LSD (50–200µg), so dass es sich auf dem Schwarzmarkt in Form von angeblichen „LSD-Trips" verbreitete [177]. Die Gefahr dabei ist dieselbe wie bei DOB (**2**, siehe Kapitel 8.5.10): Durch das offenbar äußerst langsame Einsetzen der Wirkung [178] (bis zu mehreren Stunden) könnte der Konsument wegen einer vermeintlichen fehlenden Wirkung oder zu tiefer Dosierung nachdosieren, was fatale Folgen haben könnte. Die Wirkdauer von DOB-DFLY (**226**) scheint extrem lang zu sein und kann die von LSD weit übertreffen (man spricht von 2–3 Tagen). Es gibt mehrere dokumentierte ernsthafte Vergiftungen und fatale Fälle (z. B. [178, 179]). Und es gab fatale Verwechslungen: Die Opfer konsumierten vermeintlich 2C-B-FLY (**388**), das über einen Inernetshop vertrieben wurde, tatsächlich handelte es sich jedoch um das vielfach potentere DOB-DFLY (**226**) [180]. Auch gibt es Hinweise, dass DOB-DFLY (**226**) ein effektiver Vasokonstriktor ist, was zu Nekrose und Gangränen führen kann [178, 179, 181]. Die periphere Vasokonstriktion ist auch von überdosiertem DOB (**2**) bekannt und erinnert an die als Antoniusfeuer oder Ergotismus bekannten Vergiftungen

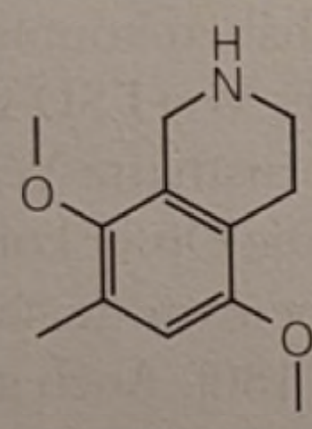
Abb. 27. Ausschnitt aus dem Isenheimer Altar in Colmar: Darstellung eines an Ergotismus leidenden Menschen.

durch Mutterkorn im Mittelalter. Die Abb. 27 zeigt einen Ausschnitt aus dem Isenheimer Altar in Colmar, auf dem ein Mensch abgebildet ist, der an Ergotismus leidet.

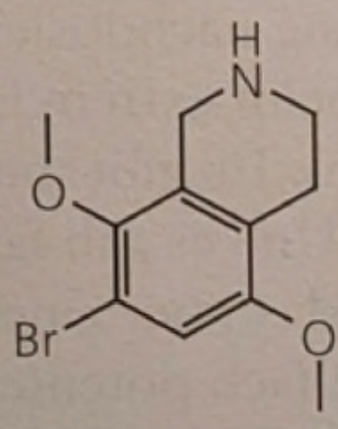
Insgesamt wäre es sehr wünschenswert, mehr über die potenzielle Toxizität dieser Substanzklassen zu erfahren und dieses Wissen angemessen verbreiten zu können, um weitere fatale Vergiftungen zu verhindern. Diese Substanzen wurden nie auf ihre Toxizität geprüft, und es ist anzunehmen, dass sie (speziell die Benzofurane) noch andere biologische Aktivitäten als die Interaktion mit den Serotonin-5-HT_2-Subtypen aufweisen. Man kann gegenwärtig, analog zu den Aflatoxinen, eine hepatotoxische oder gar karzinogene Wirkung der DFLY-Verbindungen nicht ausschließen [169], und auch eine Interaktion mit Cytochromen ist denkbar, so dass gefährliche Drug-Drug-Interaktionen erfolgen können.

8.5.28. Sonstige 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine

Die Tetrahydroisochinolin-(THIQ)-Analoga **437** und **438** wurden als rigide Analoga von DOM (**8**) und DOB (**2**) untersucht. Sie waren jeweils deutlich weniger affin zum 5-HT_{2A}-Rezeptor als ihre Analoga [182]. Weiter vermochten sie in einer Diskriminationsstudie keinen Stimulus in DOM-trainierten Ratten zu erzeugen.



437
K_i h5-HT_{2A}: 2150nM ([^{3}H]Ketanserin)
(K_i DOM: 100nM)



438
K_i h5-HT_{2A}: 242nM ([^{3}H]Ketanserin)
(K_i DOB: 41nM)

Die 5-HT_{2A}- *vs.* 5-HT_{2C}-Subtypselektivität gilt insbesondere für Agonisten als Herausforderung (siehe Tabellen 1, 2, 5, 9, 10 und 17) [2-6, 151, 155, 171, 193]. Mit der systematischen Rigidisierung (Abb. 28., Anm.: **336**-**337**, **339** und **443** besitzen keine MeO-Gruppe; diese hat allgemein relativ wenig Einfluss auf die Affinität) des superpotenten *N*-Benzylderivats **359** (siehe auch Kapitel 8.5.26) wurde ein Agonist mit vergleichsweiser hoher Subtypselektivität identifiziert [193]. Das *S*,*S*-**440** zeigte zwar im Vergleich zu **359** eine etwas tiefere Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor (2.5nM *vs.* 0.19nM; antagonistisches Labelling. [^{125}I]-DOI Labelling: 0.20nM *vs.* 0.067nM), dafür weist es eine signifikant höhere 2A- *vs.* 2C-Subtyp-Selektivität auf (124-fach *vs.* 21-fach). In einem funktionellen Assay (PI-Hydrolyse) erwies sich das racemische *trans*-Derivat **440** als nahezu voller Agonist (EC_{50}= 74nM, 73% der maximalen 5-HT-Aktivität) [193]. Verbindung *S*,*S*-**440** dürfte demnach die Bindungsorientierung des *N*-Benzylsubstituenten dieser Substanzklasse am 5-HT_{2A}-Rezeptor optimal mimetisieren und ist der erste identifizierte 5-HT_{2A} *vs.* 5-HT_{2C} -selektive Ligand mit nahezu voller agonistischer Aktivität [193]. In LSD-trainierten Ratten erwies sich das racemische *trans*-Derivat **440** (ED_{50}= 0.18mg/kg resp. 0.41µmol/kg) als potenter als 2C-B (**6**; ED_{50}= 0.34mg/kg resp. 1.13µmol/kg) [193].

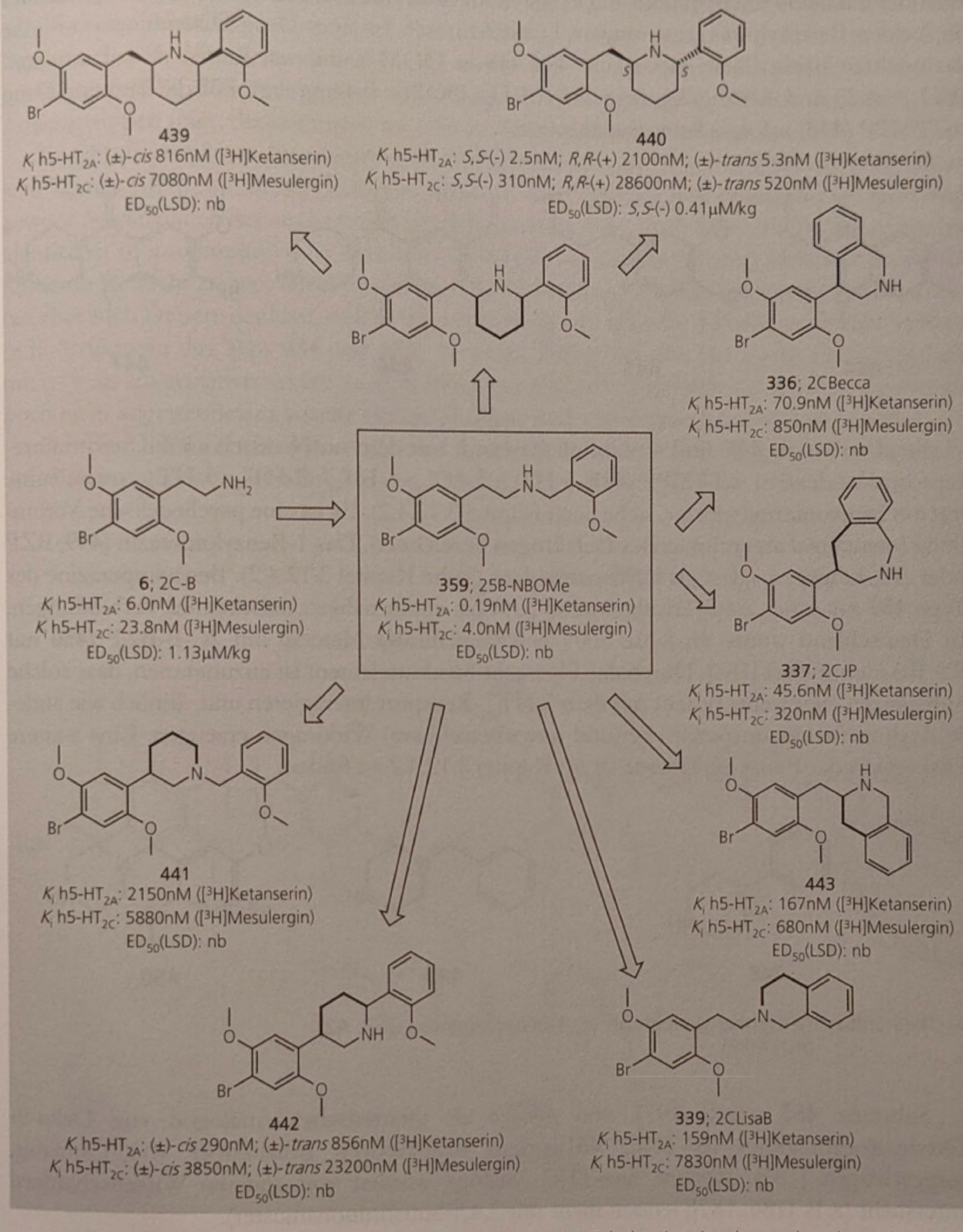
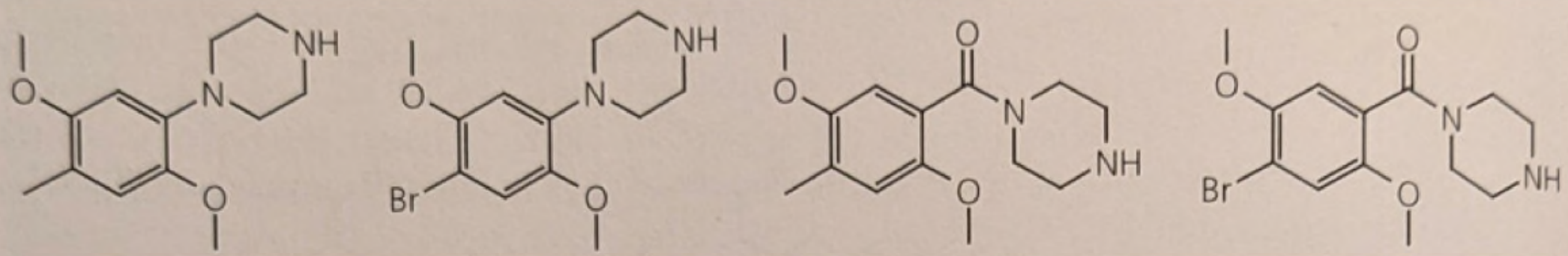


Abb. 28. Systematisches Rigidisieren des *N*-Benzylrests mit der Ethylaminseitenkette des Phenethylamins 25B-NBOMe (**359**) [193]. Die fett gezeichneten Bindungen zeigen die Überbrückungen. Das Stereoisomer *S,S*-**440** erlangt eine 124-fache 5-HT$_{2A}$- *vs.* 5-HT$_{2C}$-Selektivität (**359**: 21-fache Selektivität). Racemate, falls nicht anders vermerkt. nb = nicht bestimmt.

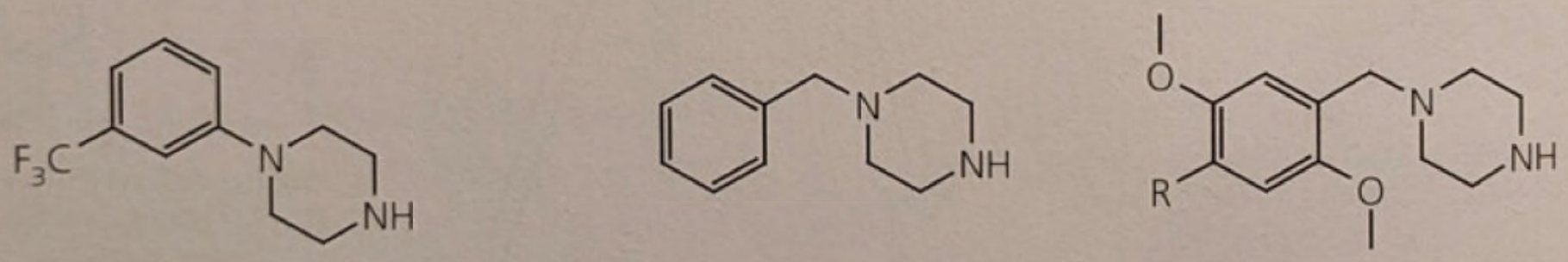
Die Phenylpiperazine **444** und **445** sowie Benzoylpiperazine **446** und **447** wurden als serotonerge Agenzien getestet [183]. An 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren des frontalen Cortex der Ratte

vermochten beide Phenylpiperazine lediglich im tiefen mikromolaren Bereich zu binden und die beiden Benzoylpiperazine zeigten keine Affinität. In einer Drug-Discrimination-Studie vermochten beide Phenylpiperazine **444**-**445** in DOM-trainierten Ratten zu substituieren (ED_{50}= 6.23 und 4.08mg/kg, respektive. ED_{50} DOM= 0.44mg/kg). Für die Training Drug mTFMPP (**448**) erfolgte keine Substitution.



444 445 446 447

Strukturen wie **445** sind strukturell verwandt mit dem unspezifisch an die Serotoninrezeptoren bindenden mTFMPP (**448**: 5-HT_{1A}; 5-HT_{1B}; 5-HT_{1D}; 5-HT_{2A}; 5-HT_{2C}, sowie Substrat am Serotonintransporter, siehe auch Kapitel 3.12.4.2). Es ist eine psychedelische Verbindung (manchmal als entheogenes Entaktogen bezeichnet). Das 1-Benzylpiperazin (**449**; BZP oder A2) hingegen agiert als Psychostimulans (siehe Kapitel 3.12.4.2). Benzylpiperazine des Typs **450** mit einer 2,4,5-Trisubstitution sind bis anhin nahezu unbekannte Verbindungen. In Deutschland wurde im Jahre 2009 beschlagnahmtes Material mit 2C-B-BZP (**450** mit R= Br) identifiziert [184]. Durch das Piperazin-Strukturelement ist anzunehmen, dass solche Substanzen eher wenig potent mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor interagieren und, ähnlich wie andere Arylpiperazine, unspezifische (und unvorhersehbare) Wirkungen erzeugen. Eine weitere Diskussion der Benzylpiperazine ist im Kapitel 3.12.4.2 zu finden.



448

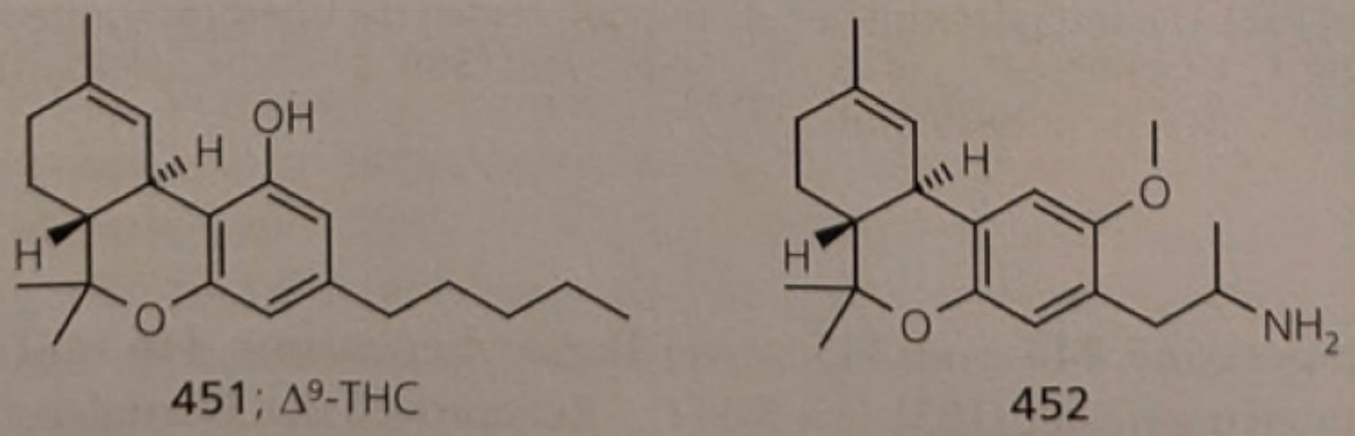
1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin (mTFMPP)

449

1-Benzylpiperazin (BZP; A2)

450

Substanz **452** wurde 1971 von *Shulgin* als theoretisches Analogon von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC, **451**), dem hauptaktiven Inhaltsstoff von Cannabis, vorgeschlagen [185]. Weitere Aza-THC-Analoga wurden von anderen Wissenschaftlern untersucht (z. B. [186, 187], jedoch nicht mit 2,4,5-Substitutionsmuster).



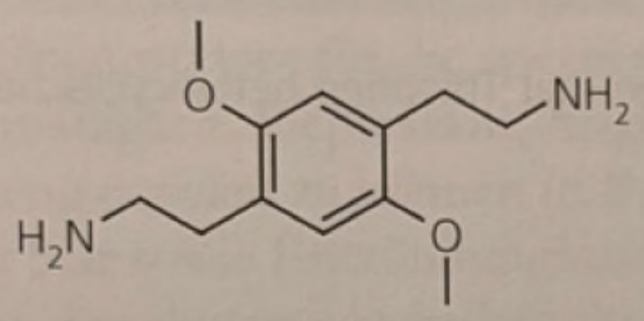
451; Δ^9-THC

452

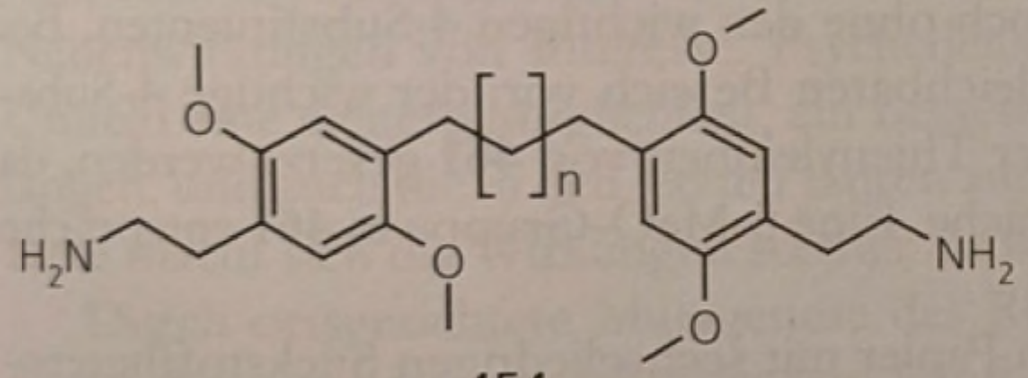
Das symmetrische Phenethylamin **453** wurde bereits 1949 synthetisch beschrieben und auf Pressor-, Bronchodilations- und Antihistaminwirkung geprüft [188]. Es erwies sich in Bezug auf diese Versuche als inaktiv. Es wurde jedoch nie auf die Interaktion mit dem Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor geprüft. Dies wäre insofern spannend, da diese Substanz zwei Aminogruppen trägt, die potenziell mit einem Target interagieren können.

Es gibt das Konzept der sogenannten bivalenten Liganden (*Bivalent ligand approach*) (siehe z.B. Review [189]), mit dessen Hilfe die Affinität von Liganden teils drastisch gesteigert und gewisse Selektivitäten herausgearbeitet werden konnten. Man kann dabei ein Verlinken zweier identischer (homodimerer) oder aber auch verschiedener (heterodimerer) Moleküle zu einem Dimer in Betracht ziehen. Das Phenethylamin **453** ist zwar in sich punktsymmetrisch, es wären aber auch Dimere denkbar, welche über den Stickstoff oder die 4-Position verlinkt werden (z.B. Strukturen des Typs **454** und **455**). In vielen Fällen hat sich ein *Linker* (Verknüpfung) mit n=6 als am geeignetsten erwiesen. Bislang wurde dieser Approach auf 5-HT_{2A}-Agonisten noch nicht angewendet; er könnte ein reichhaltiger und vielversprechender Ansatz sein.

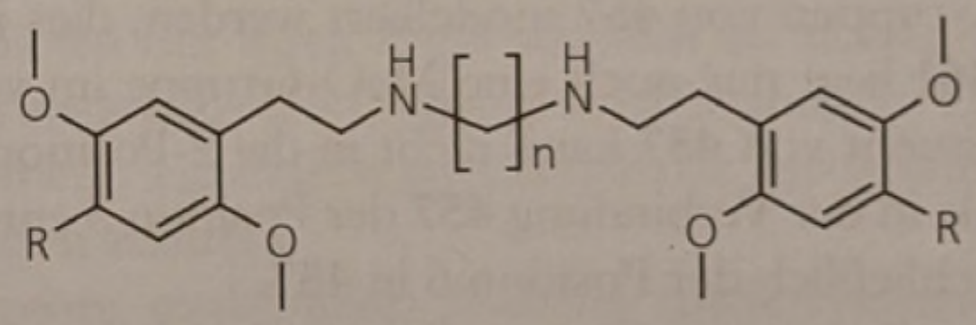
Das Bis-DOM-Derivat **456** wurde zusammen mit anderen Verbindungen 1974 hergestellt um Abklärungen zum Metabolismus von DOM (**8**) zu tätigen [102].



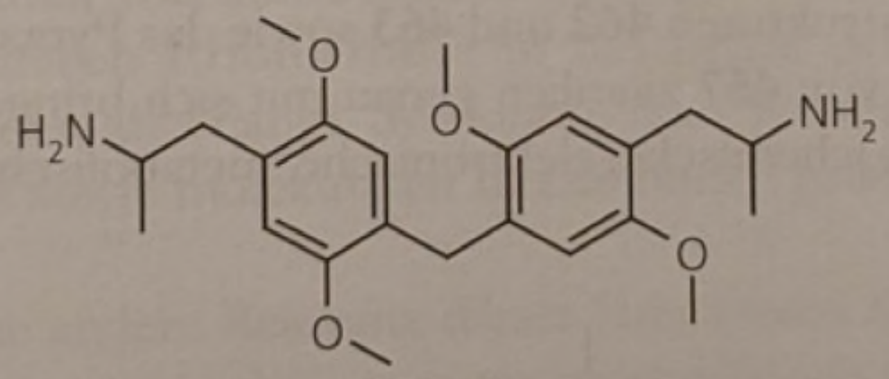
453



454



455



456

Bis-DOM

Es stellt sich zu guter Letzt noch die Frage nach der Verwendung von Heterocyclen anstelle des Benzenrings in **457**. Die mancherorts als bioisoster fungierenden Thiophene (siehe auch Kapitel 4.3 und Exkurs Bioisosterie) können hier aufgrund der notwendigen Anordnung der 2,4,5-Arylsubstituenten nicht verwendet werden (Abb. 29). Bei den 2-Thienylderivaten (Strukturen **458** und **459**) können der 4-Substituent sowie die 2- *oder* 5-MeO-Gruppe von **457** annäherungsweise mit dem Arylderivat **457** in Deckung gebracht werden; eine der wichtigen MeO-Gruppen (siehe Kapitel 8.5.22) fehlt jedoch jeweils. Wie stark die Lone-pair-Elektronen des Schwefels für die der fehlenden MeO-Gruppe einspringen

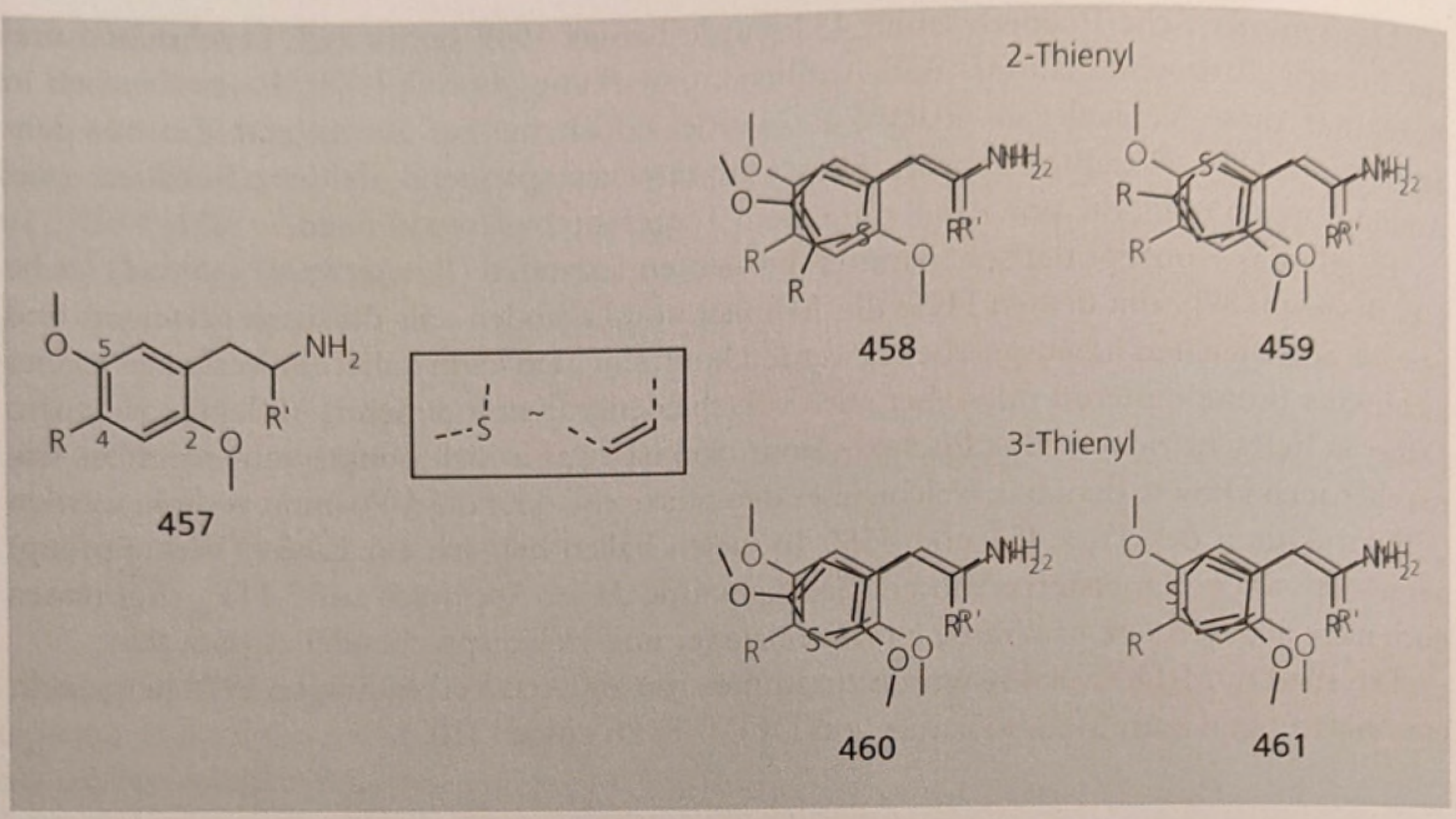
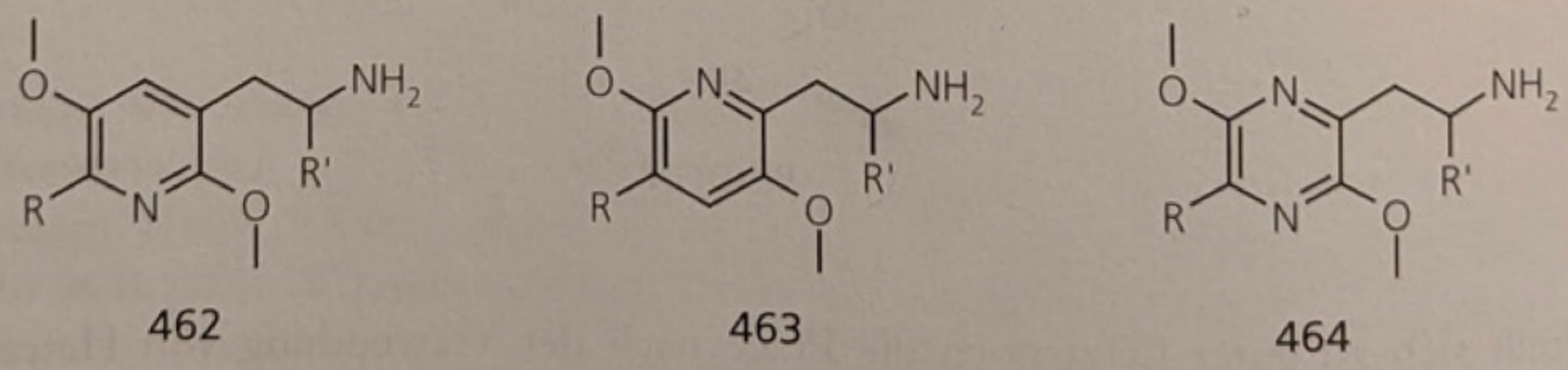


Abb. 29. Begrenzte Möglichkeiten, mit Thiophen heterocyclische Bioisostere der 2,4,5-trisubstituierten Phenethylamine zu gestalten.

kann ist nicht klar. Im Falle der 3-Thienylderivaten können bei Struktur **460** beide MeO-Gruppen von **457** modelliert werden, dies jedoch ohne den wichtigen 4-Substituenten. Bei **461** liegt nur noch eine MeO-Gruppe im vergleichbaren Bereich vor; der wichtige 4-Substituent von **457** kann nicht in die 2-Position der Thienyleinheit von **461** gesetzt werden, da sie in der Verbindung **457** der Position 3 entspräche. Eine 5-MeO-Gruppe in **461** entspräche schließlich der Position 6 in **457**.

Etwas anders sieht dies zumindest auf dem Papier mit sechsgliedrigen Stickstoffheterocyclen aus: Die Pyridinstrukturen **462** und **463** sowie das Pyrazinderivat **464** würden die entsprechende Geometrie von **457** ziemlich genau mit sich bringen, auch wenn diese Derivate sicherlich andere physikochemische, elektronische, metabolische und Bindungseigenschaften besitzen.



Zusammenfassung und Ausblick

Hunderte Phenylalkylamine mit einer 2,4,5-Trisubstitution wurden bis anhin untersucht. Der Motor für das Schaffen dieses vielen Wissens war zweifelsohne die Wirkung vieler Verbindungen auf das menschliche Bewusstsein: Dutzende Derivate vermögen den Bewusstseinszustand während Stunden zu verändern. Durch ihren großen Einfluss auf die Psyche und die Wahrnehmung sind diese Verbindungen attraktiv für die Erforschung der neuronalen Prozesse, die diesen Veränderungen zugrunde liegen. Mit Hilfe von selektiv wirkenden Liganden kann man potenzielle Werkzeuge erhalten, um neuronale und andere Mechanismen zu unterscheiden. Es existieren hunderte Verbindungen, und durch kleine Modifikationen wie das Einführen eines Fluoratoms können unzählige potenzielle neue Wirksubstanzen erhalten werden. Die meisten Vertreter dieser Substanzklasse üben ihre Wirkung primär über die agonistische Interaktion mit den Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren aus. Bei der Suche nach subtypselektiven (5-HT_{2A} *vs.* 5-HT_{2C}) sowie funktionell selektiven (signalpfadspezifischen) Liganden beginnt man langsam die notwendigen strukturellen Anforderungen dafür zu verstehen. Die jüngst erfolgte Aufdeckung verschiedener Signalpfade bei der Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors zeigt mehr denn je, wie komplex die Signaltransduktion ist. Selektive Wirkstoffe dieser Klasse sind Hoffnungsträger für die spezifische Behandung von mentalen Krankheiten (z. B. Kognition, Lernfähigkeit, Depression, Angststörungen) oder um im peripheren Bereich selektiv eine Wirkung erzielen zu können (z. B. kardiovaskuläre Krankheiten, okulare Hypertension und Grüner Star sowie Entzündungskomplikationen oder gar Regeneration der Leber). Die Abtrennung der akuten psychedelischen Wirkung könnte realisierbar sein, aber diese einzigartigen Effekte auf das mentale Bewusstsein sind auch ohne physische Nebenwirkungen von Interesse. Psychedelika bieten mit ihren Eigenschaften im richtigen Umfeld eine weitere Möglichkeit, ein besseres Verständnis der (Selbst)wahrnehmung zu erlangen, und auch die in den letzten Jahren zunehmend legitimierte psycholytische Psychotherapie macht sich die Wirkungen solcher Substanzen zunutze.

Durch ortsgerichtete Mutagenese des Rezeptors, molekulares *Modelling* sowie systematisches Konstruieren und Prüfen von konformationell eingeschränkten analogen Liganden konnte viel über die strukturellen Erfordernisse in Erfahrung gebracht werden, die der 5-HT_{2A}-Rezeptor dem Liganden abverlangt. So konnte man Wissen zur Bindungsorientierung, den sterischen Grenzen sowie molekularen Interaktionen gewinnen.

Es zeichnet sich auch eine andere Relevanz dieser Substanzen ab. In der Hippiezeit gegen Ende der 1960er Jahre vermochte sich als erstes psychedelisch wirksames synthetisches Phenylalkylamin DOM (**8**) zu verbreiten. Leider gab es dabei auch gefährliche Zwischenfälle aufgrund fehlender Informationen zur Wirksamkeit und zu den Gefahren dieser Substanz. Die Verbreitung dieser Substanz dürfte unter Anderem auch der massiv einfacheren Synthese von DOM (**8**) im Vergleich zu LSD zuzuweisen sein. Später wurden andere synthetische Phenylalkylamine wie das noch potentere DOB (**2**) teils als LSD-Ersatz auf dem Schwarzmarkt angepriesen, mit in einigen Fällen ebenfalls gefährlichen Folgen aufgrund andersartiger Wirkentfaltung (der längere Zeitverlauf bis zum Wahrnehmen einer Wirkung kann zum verfrühten Nach- und ungewollten Überdosieren führen). Ende der 1990er Jahre wurden, speziell in Europa, in diversen sogenannten Smart Shops damals legale Phenethylamine wie 2C-B (**6**), 2C-T-2 (**125**) und 2C-T-7 (**126**) verkauft. Diese Läden haben immerhin den Vorteil, dass sie mit dem Konsumenten in direktem Kontakt stehen und ihm eine angebrachte

Aufklärung und das nötige Wissen vermitteln können. Allerdings traten diese Substanzen infolge ihrer psychedelischen Wirkungen eher am Rande auf, so dass sie im Vergleich zu den Entaktogenen (z. B. MDMA, Ecstasy, siehe Kapitel 7.5.6) wenig Verbreitung fanden. Durch das Internet haben sich inzwischen ganz andere Kanäle der Informations- und Warenbeschaffung aufgetan. Als typischer und tragischer Fall kann die Klasse der sogenannten FLY- und DragonFLY-(DFLY)-Substanzen betrachtet werden. Im Gegensatz zu den häufiger untersuchten einfachen Phenylalkylaminen DOM (**8**) oder DOB (**2**) liegen zurzeit keinerlei Studien zu Toxizität und Wirkprofil von den FLY- und DragonFLY-Substanzen vor. Trotzdem wurden diese – von der Profitgier angetrieben – im Internet zum Kauf angeboten, und es sind bereits fatale Fälle im Zusammenhang mit diesen Substanzen dokumentiert worden. Faszination und Gefahr liegen hier wie so oft sehr nahe beieinander, und es ist erstrebenswert, Gefährliches von weniger Riskantem mit der nötigen Aufklärung und angepassten gesetzlichen Normen klar abzugrenzen.

In der Abb. 30 sind als kurze Zusammenfassung die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine wiedergeben.

Literatur

[1] S. J. Peroutka, S. H. Snyder. *Mol. Pharmacol.* **1979**, *16*, 687.

[2] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 734.

[3] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953.

[4] M. S. Whiteside, D. Kurrasch-Orbaugh, Marona-Lewicka, D. E. Nichols, A. P. Monte. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3301.

[5] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. E. Nichols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1997.

[6] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, M. A. Parker, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1003.

[7] F.G. Boess, I. L. Martin. *Neuropharmacology* **1994**, *33*, 275.

[8] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.

[9] D. Trachsel. *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: CH-Solothurn, 2011.

[10] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.

[11] M. P. Johnson, C. A. Mathis, A. T. Shulgin, A. J. Hoffman, D. E. Nichols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1990**, *35*, 211.

[12] J. C. Parrish, M. R. Braden, E. Gundy, D. E. Nichols. *J. Neurochem.* **2005**, *95*, 1575.

[13] D. E. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. L. Roth, G. A. Gudelsky, J. F. Nash. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4346.

[14] R. A. Glennon, R. Young, J. M. Jacyno. *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 1267.

[15] D. E. Nichols. *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*. CRC Press: Boca Raton: 1991; Vol. Volume III, p 1.

[16] B. L. Roth, D. L. Willins, W. K. Kroeze. *Drug Alcohol Depend.* **1998**, *51*, 73.

[17] W. K. Kroeze, K. Kristiansen, B. L. Roth. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 507.

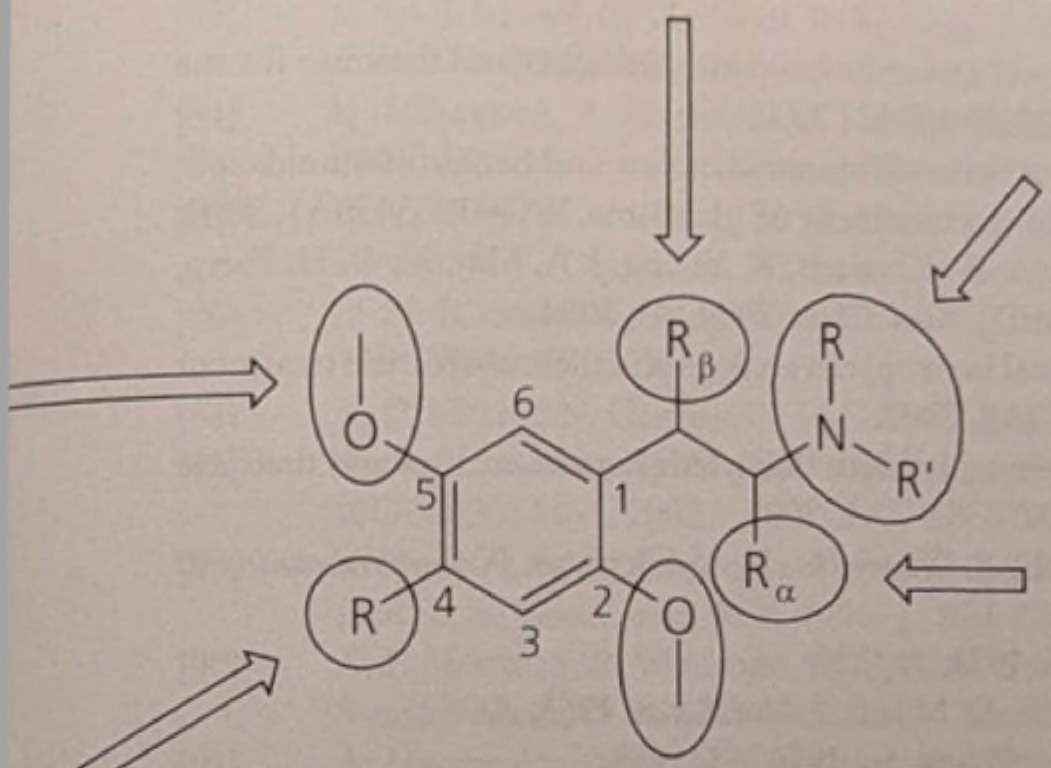
[18] M. S. Choudhary, S. Craigo, B. L. Roth. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 755.
[19] M. S. Choudhary, S. Craigo, B. L. Roth. *Mol. Pharmacol.* **1992**, *42*, 627.
[20] R. B. Westkaemper, R. A. Glennon. *Curr. Top Med. Chem.* **2002**, *2*, 575.
[21] D. Trachsel, D. E. Nichols, S. Kidd, M. Hadorn, F. Baumberger. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 692.
[22] D. E. Nichols, A. T. Shulgin, D. C. Dyer. *Life Sci.* **1977**, *21*, 569.
[23] C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 208.
[24] F. A. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, P. Rich, M. Skeels, K. J. Tutt. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1100.
[25] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.
[26] L. N. Domelsmith, T. A. Eaton, K. N. Houk, G. M. Anderson, 3rd, R. A. Glennon, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, Jr., P. A. Kollman. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1414.
[27] R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson, 3rd. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 294.
[28] P. Jacob 3rd, A. T. Shulgin. *NIDA Res. Monogr.* **1994**, *146*, 74.
[29] R. A. Glennon, M. Dukat, M. el-Bermawy, H. Law, J. De los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1929.
[30] D. Trachsel. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2610.
[31] T. S. Ray. *PLoS One* **2010**, *5*, e9019.
[32] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *TiHKAL – The Continuation*. Transform Press: Berkeley, CA, 1997.
[33] B. T. Ho, L. W. Tansey, R. L. Balster, R. An, W. M. McIsaac, R. T. Harris. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 134.
[34] A. T. Shulgin, M. F. Carter. *Psychopharmacol. Commun.* **1975**, *1*, 93.
[35] R. Laing, J. A. Siegel. *Hallucinogens A Forensic Drug Handbook*. Academic Press: London, 2003.
[36] M. R. Seggel, M. Y. Yousif, R. A. Lyon, M. Titeler, B. L. Roth, E. A. Suba, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1032.
[37] D. Trachsel, D. Lehmann, M. Hadorn. Unveröffentlichte Arbeiten, 2006.
[38] D. Trachsel, V. Setola, B. Roth. Unveröffentlichte Arbeiten, 2008.
[39] B. R. Teegarden, H. Al Shamma, Y. Xiong. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 969.
[40] S. S. Sullivan, C. Guilleminault. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2009**, *14*, 411.
[41] D. Trachsel. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2754.
[42] A. Shulgin. Persönliche Mitteilung, 2003.
[43] M. R. Braden. Towards a biophysical understanding of hallucinogen action. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 2007.
[44] K. H. Slotta, H. Heller. *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 3029.
[45] K. H. Slotta, J. Müller. *Z. Physiol. Chem.* **1936**, *238*, 14.
[46] A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 445.
[47] S. H. Snyder, L. Faillace, L. Hollister. *Science* **1967**, *158*, 669.
[48] S. H. Snyder, L. A. Faillace, H. Weingartner. *Am. J. Psychiatry.* **1968**, *125*, 113.
[49] R. A. Harris, D. Snell, H. H. Loh. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1977**, *7*, 307.
[50] M. P. Johnson, A. J. Hoffman, D. E. Nichols, C. A. Mathis. *Neuropharmacology* **1987**, *26*, 1803.
[51] R. Oberlender, P. V. Ramachandran, M. P. Johnson, X. Huang, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3593.
[52] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.

Modifikation:
Konformationell eingeschränkte (z.B. Dihydrobenzofurane und Benzofurane) und andere Analoge (Ersatz der MeO-Gruppe) zeigten, dass:
- der Sauerstoff resp. eine MeO-Gruppe für agonistische Interaktion mit den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren notwendig ist.
- Konformationelle Einschränkungen der MeO-Gruppen in die richtige Position in großem Ausmaß die *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz erhöhen kann (die freien Elektronenpaare des 5-*O* müssen in *anti*-Orientierung zur Seitenkette stehen).
- MeO-Ersatz durch MeS, Et, F zu Verbindungen mit verminderten 5-$HT_{2A/C}$-Affinitäten und Humanpotenz führen.
- die 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren sich sterischen Expansionen in der Region des 5-Substituenten etwas besser anpassen als in der 2-Position.

Modifikation:
Beim Vorhandensein einer 2,5-DiMeO-Substitution führen viele 4-Substituenten zu *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivitäten (der 4-Substituent ist für hohe Affinitäten zu den 5-HT_2-Rezeptoren sowie für hohe Wirkstärke unabdingbar):
- Kleine, lipophile Gruppen (Me, Et, MeS, EtS, CF_3, Halogen etc.) führen zu 5-$HT_{2A/C}$ -Liganden mit agonistischem Charakter.
- Große, lipophile Gruppen (Bu, tBu, Phenylpropyl etc.) führen zu Antagonisten der 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren.
- Bei großen 4-Substituenten wie 3-Phenylpropyl werden die 2- und 5-MeO-Gruppen für hohe Affinitäten nicht mehr benötigt (ergibt Antagonisten).
- Polare Gruppen senken ausgeprägt die Affinitäten sowie *In-vivo*-Potenz.
- Der 4-Substituent beeinflusst stark Eigenschaften wie Affinitäten, Efficacy, funktionelle Selektivität und Metabolismus.
- Der 4-Substituent definiert ausgeprägt den Wirkcharakter im Menschen (Art der physischen und psychologischen Effekte, Wahrnehmung).

Abb. 30. Qualitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine.

Substitution in β-Position:
- Alkyl :Wenig Daten; Hinweise auf abgeschwächte Aktivitäten.
- Polare Gruppen (HO, MeO) können zu adrenerger Aktivität führen.



***N*-Alkylierung**:
- Ein *N*-Alkylsubstituent senkt allgemein die *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz.
- *N*-Benzylsubstituenten können die Affinitäten zu den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren stark erhöhen.
- Dialkyl- und quaternisierte Derivate weisen noch stärker gesenkte Eigenschaften auf.

Alkylierung in α-Position:
α-Me-Gruppe:
- Lipophilie und metabolische Stabilität werden erhöht
- 5-HT_{2A}-Affinität sowie funktionelle Potenz bleiben unverändert (wobei *R* > *S*)
- Intrinsische Aktivität wird gesteigert (wobei *R* > *S*)
- Stark erhöhte Potenz in Drug-Discrimination-Studien sowie im Menschen (wobei *R* > *S*)
- Dimethyl senkt die Aktivitäten

α-Et-Gruppe:
- senkt die pharmakologischen Eigenschaften (Affinitäten, Efficacy, *In-vivo*-Potenz).

Modifikation:
Konformationell eingeschränkte (z.B. Dihydrobenzofurane und Benzofurane) und andere Analoga (Ersatz der MeO-Gruppe) zeigten, dass:
- der Sauerstoff resp. eine MeO-Gruppe für agonistische Interaktion mit den 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren notwendig ist.
- konformationelle Einschränkungen der MeO-Gruppen in die richtige Position in großem Ausmass die *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz erhöhen können (die freien Elektronenpaare des 2-*O* müssen in *syn*-Orientierung zur Seitenkette stehen).
- MeO-Ersatz durch MeS, Et, F zu Verbindungen mit verminderten 5-$HT_{2A/C}$-Affinitäten und Humanpotenz führen.
- die 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren sich sterischen Expansionen in der Region des 2-Substituenten weniger gut anpassen als in der 5-Position.

[53] R. A. Oberlender, P. J. Kothari, D. E. Nichols, J. E. Zabik. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 788.
[54] J. M. Gerdes, C. A. Mathis, A. T. Shulgin, M. P. Johnson, D. E. Nichols. *unpublished data* **1989**.
[55] M. R. Hellberg, A. Namil. Novel arylaminopropane analogues and their use for the treatment of glaucoma. WO02098400A1, 2002.
[56] Z. Feng, M. R. Hellberg. Novel benzodifuranimidazoline and benzofuranimidazoline derivatives and their use for the treatment of glaucoma. WO03053436A1, 2003.
[57] R. A. Glennon, M. L. Bondarev, N. Khorana, R. Young, J. A. May, M. R. Hellberg, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6034.
[58] M. R. Hellberg, A. Namil. Novel benzopyran analogs and their use for the treatment of glaucoma. WO2004054572A2, 2004.
[59] M. R. Hellberg, A. Namil, Z. Feng, J. Ward. Phenylethylamine analogs and their use for treating glaucoma. WO2007038372A1, 2007.
[60] D. L. Nelson, V. L. Lucaites, D. B. Wainscott, R. A. Glennon. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1999**, *359*, 1.
[61] A. Dittrich. *Psychopharmacologia* **1971**, *21*, 229.
[62] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[63] D. E. Nichols, A. T. Shulgin. *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 1554.
[64] Anonym. Persönliche Mitteilung, 2009.
[65] D. Sikazwe, M. L. Bondarev, M. Dukat, J. B. Rangisetty, B. L. Roth, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5217.
[66] D. S. Theobald, S. Fehn, H. H. Maurer. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 105.
[67] D. S. Theobald, R. F. Staack, M. Puetz, H. H. Maurer. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 1157.
[68] K. Sindelar, J. Holubek, E. Svatek, J. Schlanger, A. Dlabac, M. Valchar, M. Hrubantova, M. Protiva. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 782.
[69] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann. *Römpp Lexikon Naturstoffe.* Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1997.
[70] C. Acuna-Castillo, C. Scorza, M. Reyes-Parada, B. K. Cassels, J. P. Huidobro-Toro. *Life Sci.* **2000**, *67*, 3241.
[71] M. C. Scorza, M. Reyes-Parada, R. Silveira, H. Viola, J. H. Medina, M. B. Viana, H. Zangrossi, Jr., F. G. Graeff. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1996**, *54*, 355.
[72] A. Gallardo-Godoy, A. Fierro, T. H. McLean, M. Castillo, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2407.
[73] M. C. Rezende, C. Nunez, S. Sepulveda-Boza, B. K. Cassels, C. Hurtado-Guzman. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2741.
[74] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.
[75] J. E. Huheey. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3284.
[76] P. R. Wells. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 111.
[77] J. Hinze, M. A. Whitehead, H. H. Jaffé. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 148.
[78] H. J. Bohm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Muller, U. Obst-Sander, M. Stahl. *Chembiochem.* **2004**, *5*, 637.
[79] M. Balikova. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *153*, 85.
[80] D. J. McKenna, A. J. Nazarali, A. J. Hoffman, D. E. Nichols, C. A. Mathis, J. M. Saavedra. *Brain Res.* **1989**, *476*, 45.

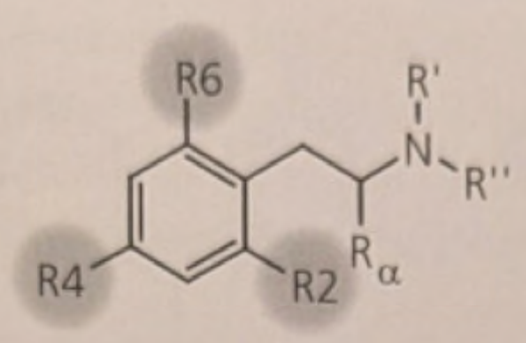
[81] Anonymous. **2004**.
[82] M. Lesurtel, R. Graf, B. Aleil, D. J. Walther, Y. Tian, W. Jochum, C. Gachet, M. Bader, P. A. Clavien. *Science* **2006**, *312*, 104.
[83] B. Yu, J. Becnel, M. Zerfaoui, R. Rohatgi, A. H. Boulares, C. D. Nichols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *327*, 316.
[84] U. Schweizer, A. U. Bräuer, J. Köhrle, R. Nitsch, N. E. Savaskan. *Brain. Res. Rev.* **2004**, *45*, 164.
[85] P. R. Moya, K. A. Berg, M. A. Gutierrez-Hernandez, P. Saez-Briones, M. Reyes-Parada, B. K. Cassels, W. P. Clarke. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*, 1054.
[86] D. M. Kurrasch-Orbaugh, V. J. Watts, E. L. Barker, D. E. Nichols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *304*, 229.
[87] A. C. Cheng, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 513.
[88] A. B. Khasanov, T. W. Bell. Multicyclic aromatic compounds and uses thereof. WO2002014465, 2002.
[89] S. Ma, L. Lin, R. Raghavan, P. Cohenour, P. Y. Lin, J. Bennett, R. J. Lewis, E. L. Enwall, R. Kostrzewa, R. E. Lehr. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4087.
[90] A. P. Monte, S. R. Waldman, D. Marona-Lewicka, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, E. Sanders-Bush, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2997.
[91] A. Harms, E. Ulmer, K. A. Kovar. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2003**, *336*, 155.
[92] B. T. Ho, L. W. Tansey. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 156.
[93] B. T. Ho, V. Estevez, L. W. Tansey, L. F. Englert, P. J. Creaven, W. M. McIsaac. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 158.
[94] L. Florvall, A. L. Ask, S. B. Ross, S. O. Ogren, A. C. Holm. *Acta Pharm. Suec.* **1983**, *20*, 255.
[95] D. E. Nichols, C. F. Barfknecht, D. B. Rusterholz, F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 480.
[96] B. Sadzot, J. M. Baraban, R. A. Glennon, R. A. Lyon, S. Leonhardt, C. R. Jan, M. Titeler. *Psychopharmacology (Berl.)* **1989**, *98*, 495.
[97] R. A. Glennon. *NIDA Res. Monogr.* **1991**, *116*, 25.
[98] G. Barger, H. H. Dale. *J. Physiol.* **1910**, *41*, 19.
[99] D. Trachsel, C. Enzensperger. Unveröffentlichte Daten, 2008.
[100] D. S. Theobald, H. H. Maurer. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 287.
[101] B. T. Ho, V. Estevez, G. E. Fritchie. *Brain Res.* **1971**, *29*, 166.
[102] S. B. Matin, P. S. Callery, J. S. Zweig, A. O'Brien, R. Rapoport, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 877.
[103] P. Jacob, 3rd, T. Kline, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 662.
[104] J. S. Zweig, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 414.
[105] J. S. Zwieg, N. Castagnoli, Jr. *Psychopharmacol. Commun.* **1975**, *1*, 359.
[106] A. H. Ewald, M. Puetz, H. H. Maurer. *J. Chromatogr. B* **2008**, *862*, 252.
[107] A. H. Ewald, D. Ehlers, H. H. Maurer. *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, *390*, 1837.
[108] A. H. Ewald, G. Fritschi, W. R. Bork, H. H. Maurer. *J. Mass. Spectrom.* **2006**, *41*, 487.
[109] A. H. Ewald, G. Fritschi, H. H. Maurer. *J. Chromatogr. B* **2007**, *857*, 170.
[110] A. H. Ewald, H. H. Maurer. *Toxicol. Lett.* **2008**, *183*, 52.
[111] J. R. Eckler, J. Chang-Fong, R. A. Rabin, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon, J. C. Winter. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2003**, *75*, 845.
[112] J. R. Eckler, H. Greizerstein, R. A. Rabin, J. C. Winter. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2001**, *46*, 37.

[113] D. E. Nichols, S. E. Snyder, R. Oberlender, M. P. Johnson, X. M. Huang. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 276.
[114] D. S. Theobald, H. H. Maurer. *J. Mass. Spectrom.* **2006**, *41*, 1509.
[115] D. S. Theobald, H. H. Maurer. *J. Chromatogr. B.* **2006**, *842*, 76.
[116] D. S. Theobald, G. Fritschi, H. H. Maurer. *J. Chromatogr. B* **2007**, *846*, 374.
[117] D. S. Theobald, M. Putz, E. Schneider, H. H. Maurer. *J. Mass. Spectrom.* **2006**, *41*, 872.
[118] B. W. Clare. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3845.
[119] M. Schulze-Alexandru, K.-A. Kovar, A. Vedani. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1999**, *18*, 548.
[120] A. Altun, K. Golcuk, M. Kumru, A. F. Jalbout. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3861.
[121] B. Niu, W. C. Lu, S. S. Yang, Y. D. Cai, G. Z. Li. *Acta Pharmacol. Sin.* **2007**, *28*, 1075.
[122] M. A. Parker, D. M. Kurrasch, D. E. Nichols. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4661.
[123] S. Ong, H. Liu, C. Pidgeon. *J. Chromatogr. A* **1996**, *728*, 113.
[124] J. D. Urban, W. P. Clarke, M. von Zastrow, D. E. Nichols, B. Kobilka, H. Weinstein, J. A. Javitch, B. L. Roth, A. Christopoulos, P. M. Sexton, K. J. Miller, M. Spedding, R. B. Mailman. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *320*, 1.
[125] A. R. Blaazer, P. Smid, C. G. Kruse. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1299.
[126] T. H. McLean, J. C. Parrish, M. R. Braden, D. Marona-Lewicka, A. Gallardo-Godoy, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5794.
[127] M. R. Pranzatelli. *Neurosci. Lett.* **1990**, *115*, 74.
[128] J. C. Gewirtz, G. J. Marek. *Neuropsychopharmacology* **2000**, *23*, 569.
[129] C. A. Villalobos, P. Bull, P. Saez, B. K. Cassels, J. P. Huidobro-Toro. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 1167.
[130] A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 186.
[131] P. Jacob, 3rd, G. Anderson, 3rd, C. K. Meshul, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1235.
[132] P. Jacob, 3rd, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 746.
[133] D. Trachsel. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3019.
[134] S. Sepulveda, R. Valenzuela, B. K. Cassels. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 413.
[135] W. W. Sy. *Tetrahedr. Lett.* **1993**, *34*, 6223.
[136] A.N. Jara, M. A. Torres, B.K. Cassels, M. C. Rezende. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 417.
[137] M. R. Braden, D. E. Nichols. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *72*, 1200.
[138] D. E. Nichols, A. J. Hoffman, R. A. Oberlender, R. M. Riggs. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 302.
[139] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch, A. T. Shulgin, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1001.
[140] P. Rausch. Persönliche Mitteilung, 2009.
[141] R. T. Standridge, H. G. Howell, J. A. Gylys, R. A. Partyka, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1400.
[142] R. T. Standridge, H. G. Howell, H. A. Tilson, J. H. Chamberlain, H. M. Holava, J. A. Gylys, R. A. Partyka, A. T. Shulgin. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 154.
[143] A. T. Shulgin. Verfahren zur Herstellung von die Lernfähigkeit von Säugetieren erhöhenden Verbindungen. CH590821, 1977.
[144] R. A. Partyka, R. T. Standridge, H. G. Howell, A. T. Shulgin. 2-Amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-butanes. US4105695, 1978.
[145] P. Rausch. *Yearbook of the European College for the Study of Consciousness.* Aglaster, Amand: 1995.

[146] H. J. Weintraub, D. E. Nichols, A. Makriyannis, S. W. Fesik. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 339.
[147] B. T. Ho, L. W. Tansey, W. M. McIsaac. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1022.
[148] M.A. Torres, B. Cassels, M. C. Rezende. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1239.
[149] R. A. Glennon, M. R. Hellberg. beta-Hydroxyphenylalkylamines and their use for treating glaucoma. WO2004028451, 2004.
[150] R. A. Glennon, M. Titeler, M. R. Seggel, R. A. Lyon. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 930.
[151] M. R. Braden, J. C. Parrish, J. C. Naylor, D. E. Nichols. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 1956.
[152] H. H. Pertz, A. Rheineck, S. Elz. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* **1999**, *359*, R29.
[153] S. Elz, T. Kläss, R. Helm, U. Warnke, H. H. Pertz. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **2002**, *365 (Suppl. 1)*, R29.
[154] R. Heim. Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT2A-Rezeptoragonisten mit N-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur. Freie Universität Berlin, 2004.
[155] M. R. Braden. Towards a biophysical understanding of hallucinogen action. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 2007.
[156] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, 2007.
[157] D. E. Nichols, S. P. Frescas, B. R. Chemel, K. S. Rehder, D. Zhong, A. H. Lewin. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6116.
[158] D. E. Nichols, C. F. Barfknecht, J. P. Long, R. T. Standridge, H. G. Howell, R. A. Partyka, D. C. Dyer. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 161.
[159] E. J. Warawa, B. Migler. Aminotetralin derivatives and compositions and method of use thereof. WO9731887, 1997.
[160] D. E. Nichols, R. Woodard, B. A. Hathaway, M. T. Lowy, K. W. Yom. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 458.
[161] D. E. Nichols, W. R. Pfister, G. K. Yim. *Life Sci.* **1978**, *22*, 2165.
[162] D. E. Nichols, K. P. Jadhav, R. A. Oberlender, J. E. Zabik, J. F. Bossart, A. Hamada, D. D. Miller. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1108.
[163] J. N. Jacob, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 526.
[164] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. M. Lewis, R. B. Mailman, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2134.
[165] J. J. Chambers, J. C. Parrish, N. H. Jensen, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3526.
[166] J. J. Chambers. Use of conformationally-restricted analogues and homology modeling to provide insight into the nature of the 5-HT_{2A} receptor agonist binding site. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 2002.
[167] T. H. McLean, J. J. Chambers, J. C. Parrish, M. R. Braden, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch-Orbaugh, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4269.
[168] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, N. V. Cozzi, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *Med. Chem. Res.* **1995**, *5*, 651.
[169] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, 2009.
[170] M. A. Parker. Studies of perceptiotropic phenethylamines: determinants of affinity for the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 1998.
[171] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5148.
[172] J. J. Chambers, D. E. Nichols. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2002**, *16*, 511.

[173] D. M. Schultz, J. A. Prescher, S. Kidd, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols, A. Monte. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6242.
[174] T. H. McLean. Conformationally-restricted analogues of hallucinogenic phenethylamines as functionally-selective agonists of the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, 2005.
[175] Z. Feng, S. Mohapatra, P. G. Klimko, M. R. Hellberg, J. A. May, C. Kelly, G. Williams, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2998.
[176] A. P. Monte. Thesis. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 1995.
[177] T. J. Kauppila, V. Arvola, M. Haapala, J. Pol, L. Aalberg, V. Saarela, S. Franssila, T. Kotiaho, R. Kostiainen. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2008**, *22*, 979.
[178] D. M. Wood, J. J. Looker, L. Shaikh, J. Button, M. Puchnarewicz, S. Davies, S. Lidder, J. Ramsey, D. W. Holt, P. I. Dargan. *J. Med. Toxicol.* **2009**, *5*, 226.
[179] M. F. Andreasen, R. Telving, R. I. Birkler, B. Schumacher, M. Johannsen. *Forensic Sci. Int.* **2009**, *183*, 91.
[180] http://www.erowid.org/chemicals/2cb_fly/2cb_fly_death1.shtml, Nov. 2009.
[181] K. Thorlacius, C. Borna, M. Personne. *Lakartidningen* **2008**, *105*, 1199.
[182] L. Malmusi, M. Dukat, R. Young, M. Teitler, N. A. Darmani, B. Ahmad, C. Smith, R. A. Glennon. *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 400.
[183] R. A. Lyon, M. Titeler, J. D. McKenney, P. S. Magee, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 630.
[184] F. Westphal, T. Junge, U. Girreser, S. Stobbe, S. B. Perez. *Forensic Sci. Int.* **2009**, *187*, 87.
[185] A. T. Shulgin. *Acta Pharm. Suec.* **1971**, *8*, 680.
[186] M. Cushman, N. Castagnoli. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 440.
[187] M. Cushman, N. Castagnoli. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1546.
[188] J. H. Wood, R. E. Gibson. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 393.
[189] M. Decker, J. Lehmann. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 347.
[190] D. Trachsel. *Drug Test. Anal.* **2012**, *4*, 577.
[191] R. A. Glennon, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993**, *46*, 459.
[192] J. L. Moreno, T. Holloway, L. Albizu, S. C. Sealfon, J. González-Maeso. *Neurosci. Lett.* **2011**, *493*, 76.
[193] J. I. Juncosa Jr., M. Hansen, L. A. Bonner, J. Pablo Cueva, R. Maglathlin, J. D. McCorvy, D. Marona-Levicka, M. A. Lill, D. E. Nichols, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, dx.doi.org/10.1021/cn3000668
[194] A. Ettrup, M. Hansen, M. A. Santini, J. Paine, N. Gillings, M. Palner, S. Lehel, M. M. Herth, J. Madsen, J. Kristensen, M. Begtrup, G. M. Knudsen. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *38*, 681.
[195] http://www.adelaidenow.com.au/news/south-australia/new-hallucinogenic-drug-25b-nbome-and-25i-nbome-led-to-south-australian-mans-bizarre-death/story-e6frea83-1226472672220, 12. Sept. 2012.
[196] https://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_death.shtml, Abgerufen im Nov. 2012.

8.6. 2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine weisen eine symmetrische Anordnung der Arylsubstituenten auf. In der Literatur sind nur wenige solche Verbindungen beschrieben. Gründe hierfür dürften in der Natur der chemischen Substituenteneffekte liegen: Sind elektronenliefernde Substituenten in 2,6-Position resp. ist eine „1,2,3-Trisubstitution" vorhanden, so wird über eine elektrophile Substitution am Aromaten (S_EAr) ein Substituent bevorzugt in der *ortho*-Position eingeführt, sofern nicht sterisch anspruchsvolle oder e-ziehende Gruppen vorhanden sind. So entsteht ein 1,2,3,4-Substitutionsmuster, welches ungleich dem der 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine ist (=1,2,4,6-Substitutionsmuster). Infolgedessen sind die 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine synthetisch viel weniger einfach zugänglich als beispielsweise die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine. Dies spiegelt sich denn auch in der Anzahl an untersuchten Verbindungen wider. Dennoch sind die 2,4,6-trisubstituierten Verbindungen nicht minder interessant, wie wir im Folgenden sehen werden.

8.6.1. Die Pseudo-Verbindungen (Ψ-Derivate)

Im vorhergehenden Kapitel 8.5. wurden hunderte Verbindungen mit einer 2,4,5-Trisubstitution präsentiert; die meisten trugen eine 2,5-Dialkyloxysubstitution. Prinzipiell lassen sich, durch Verschieben des 5-Alkyloxysubstituenten (hauptsächlich 5-MeO) in die 6-Position, alle 2C- sowie 3C-Derivate (Definition siehe Kapitel 8.5.2) analog herstellen. Die Nomenklatur dieser Derivate bedient sich generell der Kombination aus dem griechischen Ψ (Psi, das für „Pseudo" steht) und dem Namen, welche die Verbindung mit einer 2,4,5-Trisubstitution tragen würde (also durch Verschieben des 5-MeO in die 6-Position): Aus DOM (2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin, **1**) wird beispielsweise Ψ-DOM (2,6-Dimethoxy-4-methylamphetamin, **2**). Die 2,4,5-Verbindungen in ihrer 2,4,6-Version gehören demnach zu den Pseudo-Verbindungen (Abb. 1) [1].

Eines der ersten untersuchten 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine ist 2,4,6-Trimethoxyphenethylamin (**3**; 2,4,6-TMPEA oder Ψ-2C-O). Es wurde von *Benington*, *Morin* und *Clark* 1954 zusammen mit anderen Phenylalkylaminen synthetisch beschrieben [2]. Rund zehn Jahre später untersuchten dieselben Wissenschaftler den Effekt von Ring-MeO-Gruppen auf die biologische Deaminierungsrate von Phenethylaminen [3]. Es waren frühere Studien zur Relation der chemischen Struktur und psychotomimetischen Aktivität an Mescalin (**4**; 3,4,5-Trimethoxyphenethylamin), die dazu veranlassten, weitere/andere MeO-Substitutionsmuster zu untersuchen. Schließlich wurden alle 19 möglichen methoxylierten Phenethylamine auf die Deaminierungsrate durch lösliche Aminoxidase von Kaninchenleber

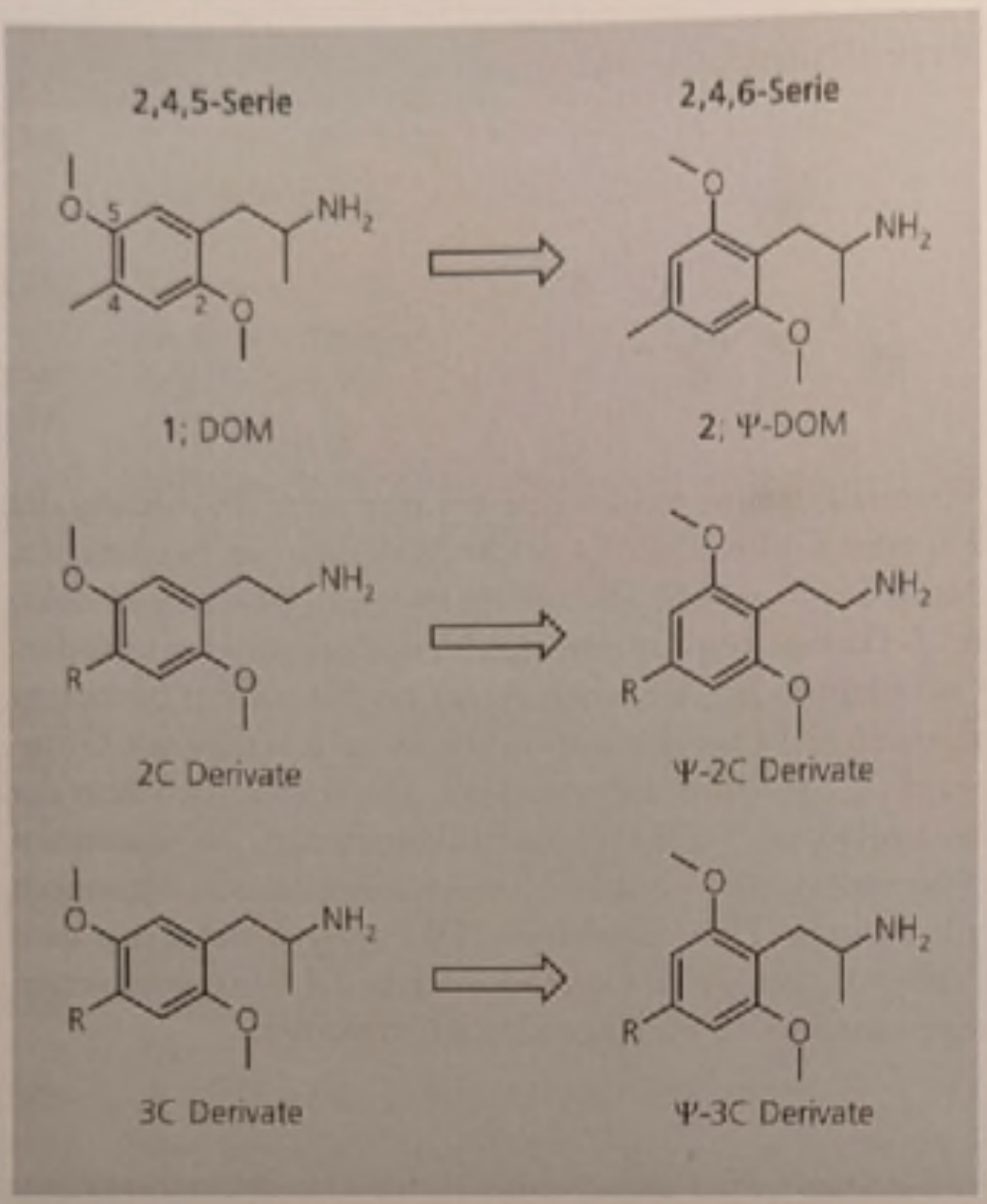
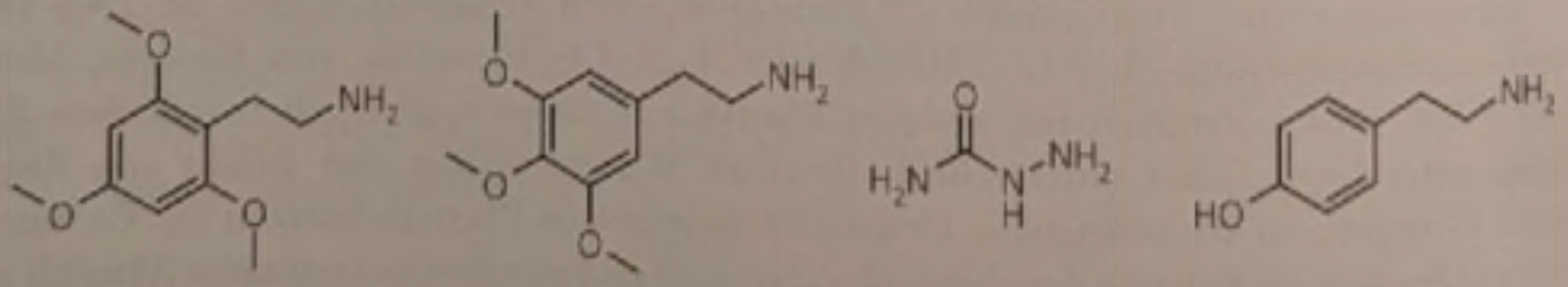


Abb. 1. Durch Verschieben der 5-MeO-Gruppe von 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenethylaminen in die 6-Position werden die Pseudo (Ψ)-Derivate erhalten.

geprüft (Tabelle 1) [3]. Wie man heute weiß, bestehen diese Aminoxidasen nicht nur aus Monoaminoxidase (MAO) A und B, sondern auch aus einem Enzym, das unter dem Namen AOC3 (*Amine oxidase copper containing 3*) oder SSAO (Semicarbazidsensitive Aminoxidase) bekannt ist. Sie wandelt Amine zwar auch in Aldehyde um, arbeitet aber nach völlig anderem Mechanismus mit anderen Cofaktoren (siehe Exkurs Aminoxidasen). Sie wird in der Regel nicht durch gängige MAO-Hemmer gehemmt und kommt vor allem in der Plasmamembran von Fettzellen (Adipocyten) vor.

Es zeichnete sich bei den Untersuchungen von *Clark* et al. [3] ab, dass alle Substanzen mit MeO-Gruppen in der 2,6-Position essenziell resistent gegenüber der Deaminierung waren. Weiter wurden alle Verbindungen mit mehr als drei MeO-Gruppen nicht signifikant



deaminiert. Bei den Aminen, die deaminiert wurden, konnte durch Zugabe von Semicarbazid (**5**) einzig Mescalin (**4**) komplett von der Deaminierung bewahrt werden, was Mescalin (**4**) als einzigartig erscheinen ließ. Die in diesem Versuch inerten Amine vermochten die Deaminierung von Mescalin (**4**) oder auch Tyramin (**6**) nicht zu hemmen, und daraus schlossen die Autoren, dass die Verbindungen am Enzym nicht mit diesen Aminen konkurrierten. Aus heutiger Sicht kann man aus den Untersuchungen von 1965 schließen, dass Mescalin (**4**) ausschließlich über die semicarbazidsensitive Aminoxidase SSAO oder über AOC3 und nicht über die MAO deaminiert wird.

Das Derivat Ψ-2C-O (**3**) unterliegt demnach zumindest keiner Deaminierung von der Aminoxidase der Kaninchenleber. Es stellt sich nun die Frage nach dessen Aktivität im Menschen, denn strukturell ist es dem Mescalin (**4**) nahe verwandt. Interessanterweise kann man bei Ψ-2C-O (**3**) und TMA-6 (**27**) dasselbe Phänomen beobachten, wie bei dem Paar 2C-O (**20**) und TMA-2 (**26**, siehe auch Kapitel 8.5.5 und 8.5.6): Die α-Desmethylierung führt hier ebenfalls zu inaktiven Verbindungen (Abb. 2). So zeigte Ψ-2C-O (**3**) bei Dosierungen von bis zu 300mg im Menschen keinerlei Wirkungen [5].

Tabelle 1. Relative Deaminierungsraten von ringmethoxylierten Phenethylaminen durch lösliche Aminoxidase aus Kaninchenleber [3].

Verbindung	Arylsubstituenten	% Deaminierung von 5mM Amin innerhalb 1h	
		Ohne Semicarbazid	Mit Semicarbazid
7	- (Phenethylamin)	80	80
8	2-MeO	95	95
9	3-MeO	75	75
10	4-MeO	85	85
11	2,3-DiMeO	75	75
12	2,4-DiMeO	70	70
13	2,5-DiMeO	50	50
14	2,6-DiMeO	0	0
15	3,4-DiMeO	60	45
16	3,5-DiMeO	55	55
17	2,3,4-TriMeO	50	50
18	2,3,5-TriMeO	40	40
19	2,3,6-TriMeO[a)]	0	0
20	2,4,5-TriMeO	25	25
3	2,4,6-TriMeO	0	0
4	3,4,5-TriMeO	60	0
21	2,3,4,5-TetraMeO	0	0
22	2,3,4,6-TetraMeO	0	0
23	2,3,5,6-TetraMeO	0	0
24	2,3,4,5,6-PentaMeO	0	0

a) In Ref. [4] wird durch vorsichtige Resynthese angezweifelt, dass es sich tatsächlich um dieses Derivat handelt (siehe Kapitel 8.3.).

Das 3C-Analogon 2,4,6-Trimethoxyamphetamin (**27**) trägt den Namen TMA-6 (dies wäre eigentlich Ψ-TMA-2, jedoch hat jedes der sechs möglichen Trimethoxyamphetamine einen eigenen Namen). Es wurde von *Benington*, *Morin* und *Clark* 1954 erstmals synthetisiert [2]. Im Menschen erwies sich TMA-6 (**27**, 25–50mg, 12–16h) schließlich als nahezu gleich aktiv wie TMA-2 (**26**, 20–40mg, 8–12h, Abb. 2) und war etwas länger wirksam (geschichtlicher Hergang siehe Kapitel 8.5.4 und Kapitel 8.5.6) [1, 6]. Beide Derivate scheinen bemerkenswerte Psychedelika zu sein [1, 7].

In 5-MeO-DMT trainierten Ratten vermochte TMA-6 (**27**; ED_{50}= 3.00mg/kg) sechsmal weniger potent zu substituieren als DOM (**1**; ED_{50}= 0.49mg/kg) [8]. In DOM-trainierten Ratten erwies sich TMA-6 (**27**; ED_{50}= 3.69mg/kg) ebenfalls als deutlich weniger potent als

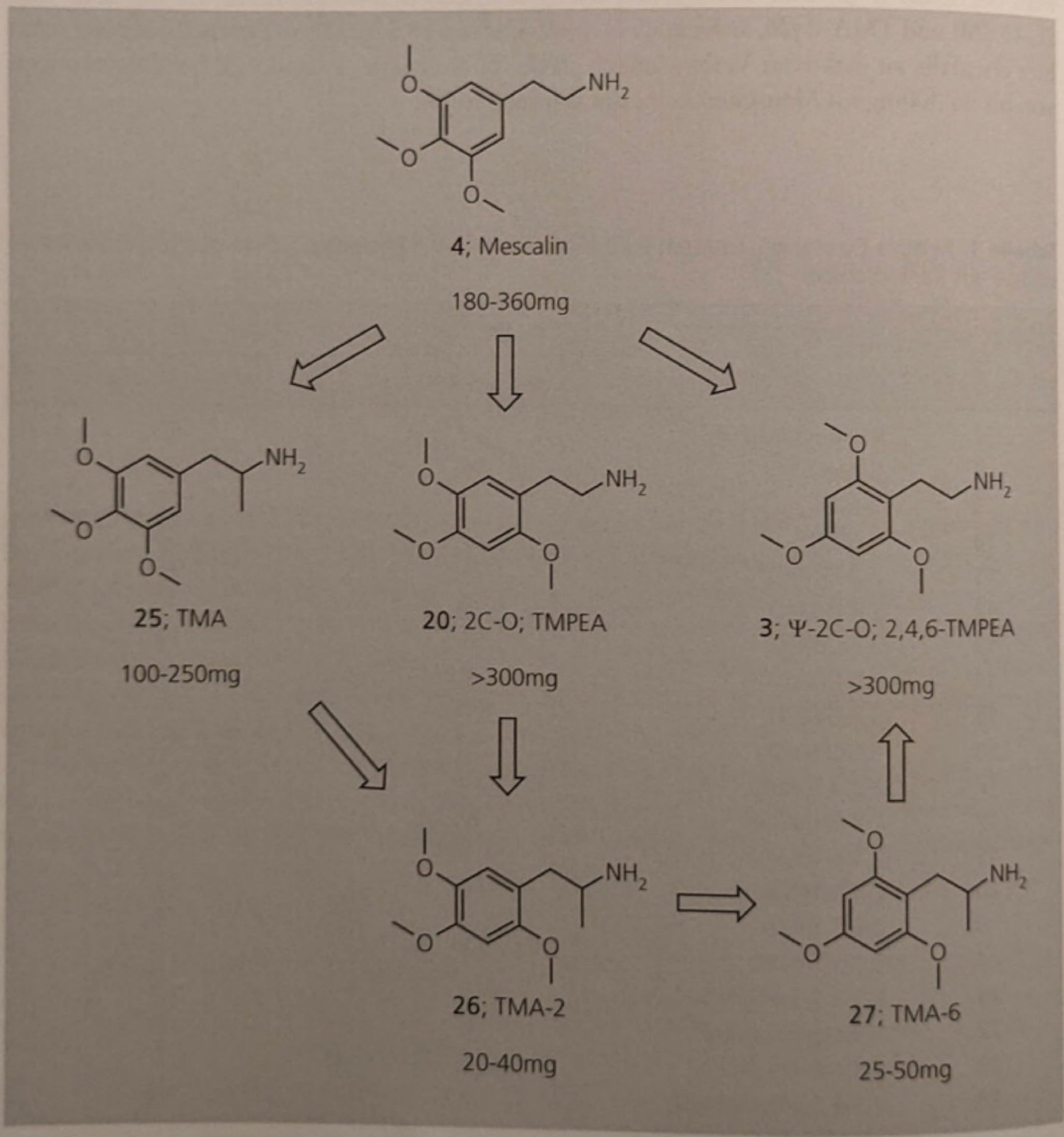
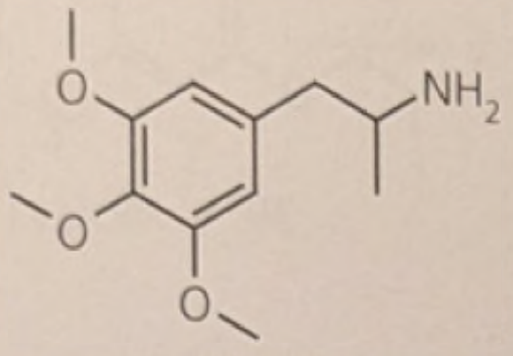
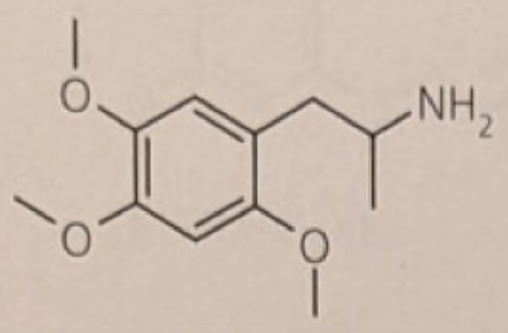


Abb. 2. Diverse Trimethoxyphenethylamine. Interessanterweise sind 2C-O (**20**) und Ψ-2C-O (**3**) im Menschen inaktive Verbindungen – zumindest bis zu den geprüften Dosierungen [1, 5].

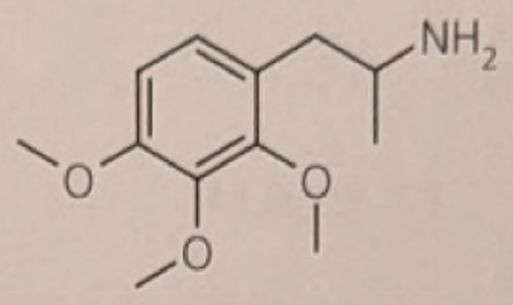
DOM (**1**; ED_{50}= 0.44mg/kg) [9]. Im Folgenden ist ein Vergleich der Trimethoxyamphetamine über ihre Fähigkeit wiedergegeben, in Ratten für DOM (**1**) zu substituieren [9].



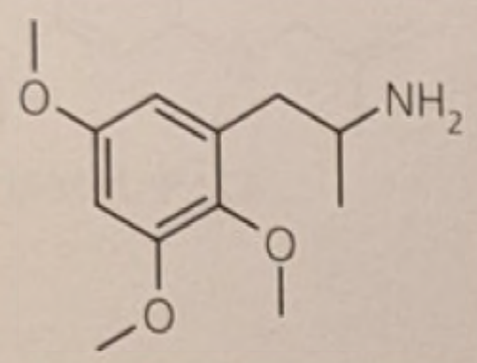
25; TMA
ED_{50} (DOM): 6.34mg/kg



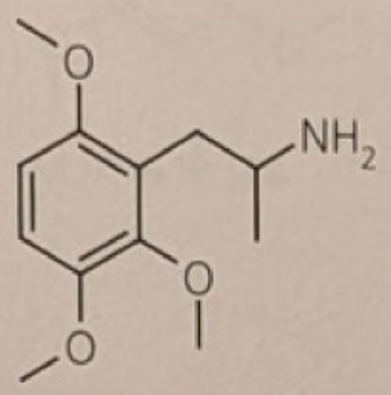
26; TMA-2
ED_{50} (DOM): 3.59mg/kg



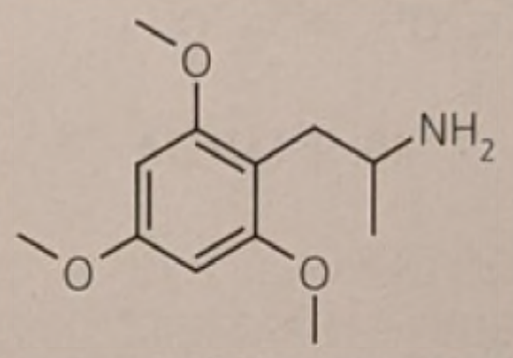
28; TMA-3
ED_{50} (DOM): 7.80mg/kg



29; TMA-4
ED_{50} (DOM):16.48mg/kg



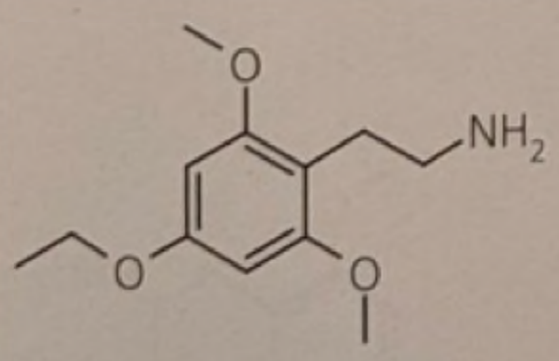
30; TMA-5
ED_{50}: nicht bestimmt



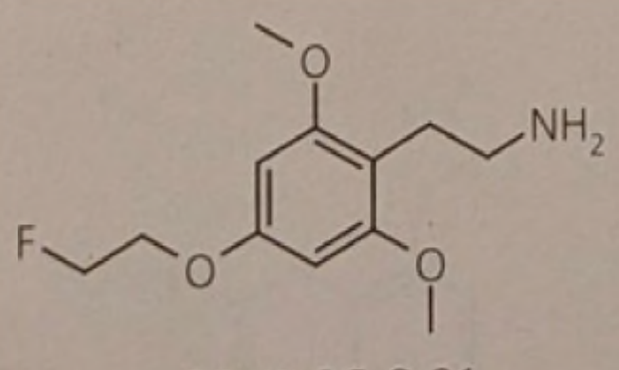
27; TMA-6
ED_{50} (DOM): 3.69mg/kg

Weitere 4-Alkyloxy-2,6-dimethoxyphenylalkylamine sind zumindest chemisch bekannt. Die Ψ-2C-O-Derivate **31**-**36** sowie Ψ-Derivate **37**-**42** wurden von *Trachsel* et al. hergestellt (Abb. 3) [10]. Bis anhin liegen keine biologischen Daten vor.

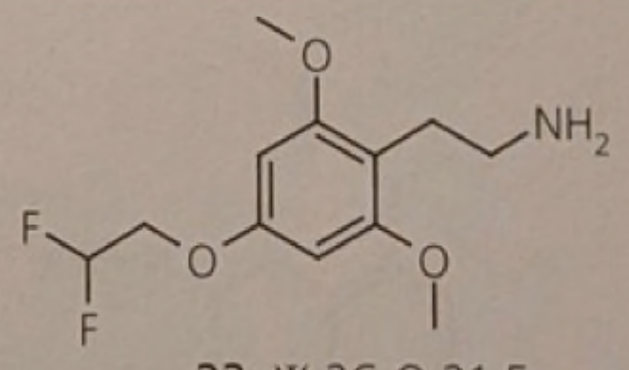
Auch die difluorierten Analoga Ψ-2C-DFMO (auch Ψ-2C-O-35; **51**) und Ψ-DODFMO (**52**) wurden von *Trachsel* et al. hergestellt (Abb. 4) [10]. Mit 17mg Ψ-2C-O-35 (**51**) konnten während doch recht langer Zeit (~18h) erste psychoaktive Effekte festgestellt werden. Das bedeutet, dass im Vergleich zum fluorfreien Ψ-2C-O (**3**, Humandosis >300mg) die biologische Aktivität signifikant verändert wurde. Vergleichbar lange zeichneten sich erste spürbare Effekte mit 2x5mg Ψ-DODFMO (**52**, ~20h) ab.



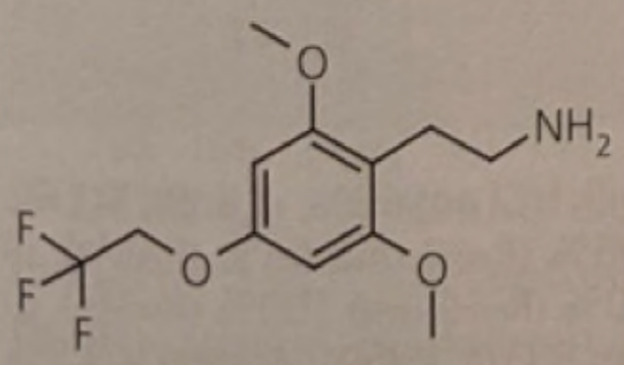
31; Ψ-2C-O-2



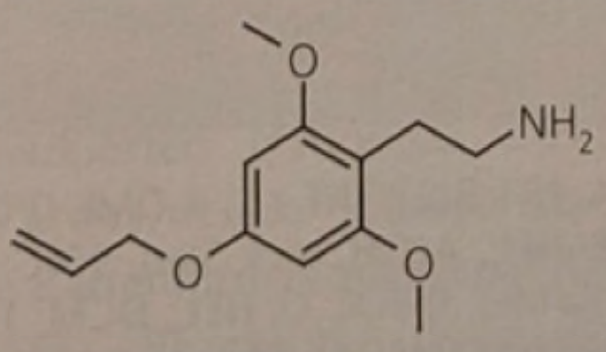
32; Ψ-2C-O-21



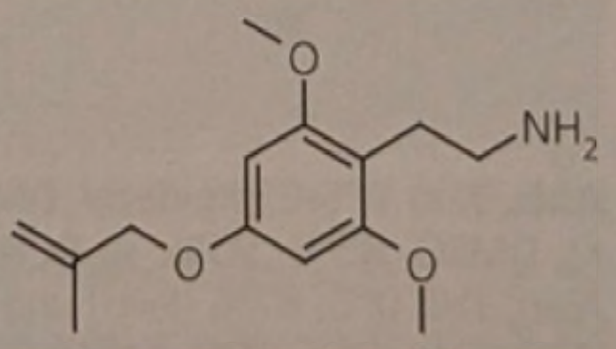
33; Ψ-2C-O-21.5



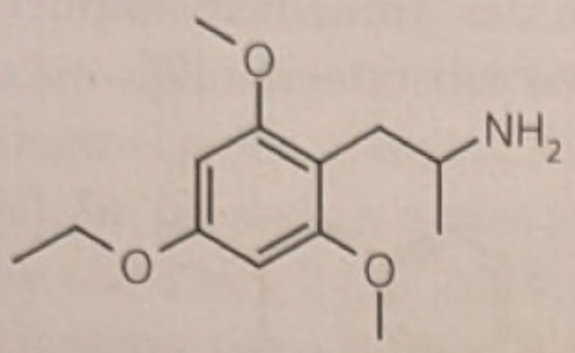
34; Ψ-2C-O-22



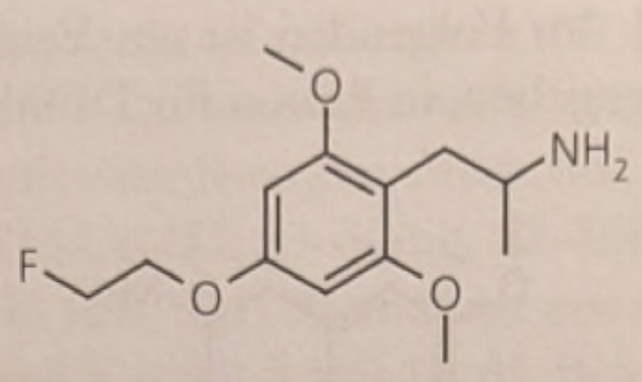
35; Ψ-2C-O-16



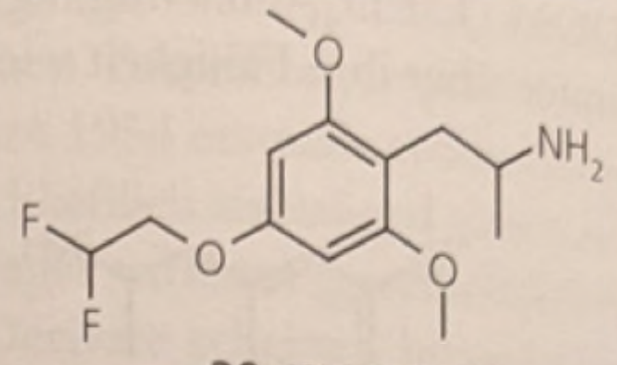
36; Ψ-2C-O-3



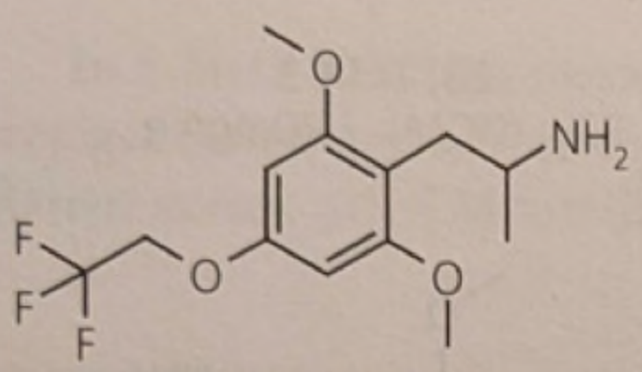
37; Ψ-MEM



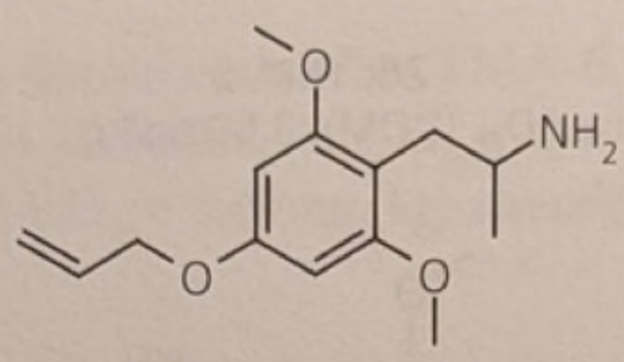
38; Ψ-MFEM



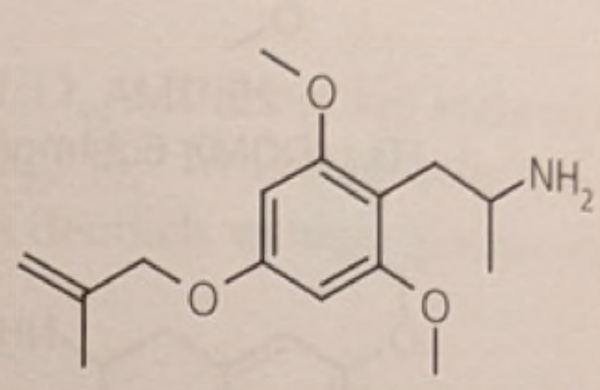
39; Ψ-MDFEM



40; Ψ-MTFEM



41; Ψ-MALM



42; Ψ-MMALM

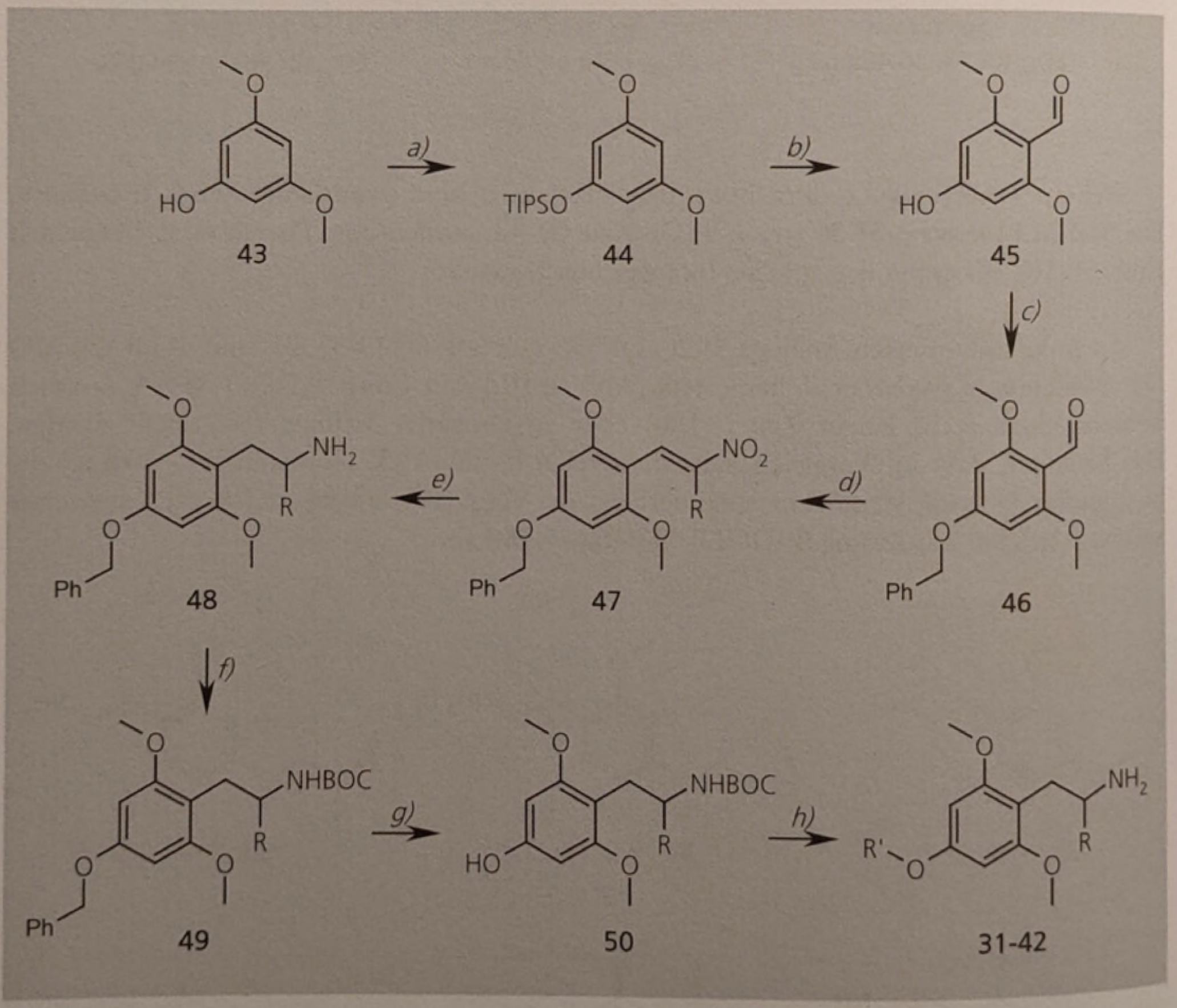


Abb. 3. a) TIPS-Cl, Imidazol, DMF; 99%. b) i. BuLi, THF, r.t., ii. DMF, 0°C, iii. HCl aq; 69%. c) BnBr, K_2CO_3, KI, DMSO, 85°C; 95%. d) RCH_2NO_2, $BuNH_2$, AcOH, mol. Sieb, 90°C; 96% (R=H) und 95% (R=Me). e) Alan, THF, 0°C; 87% (R=H) und 86% (R=Me). f) BOC_2O, NEt_3, DCM; 100% (R=H) und 100% (R=Me). g) H_2 (Ballon), Pd-C 10%, EtOH; 98% (R=H) und 94% (R=Me). h) i. R'X oder R'OTf, K_2CO_3, Aceton + 3.5% Wasser, 70°C, ii. HCl-Dioxan; 35-94%, als Hydrochloride.

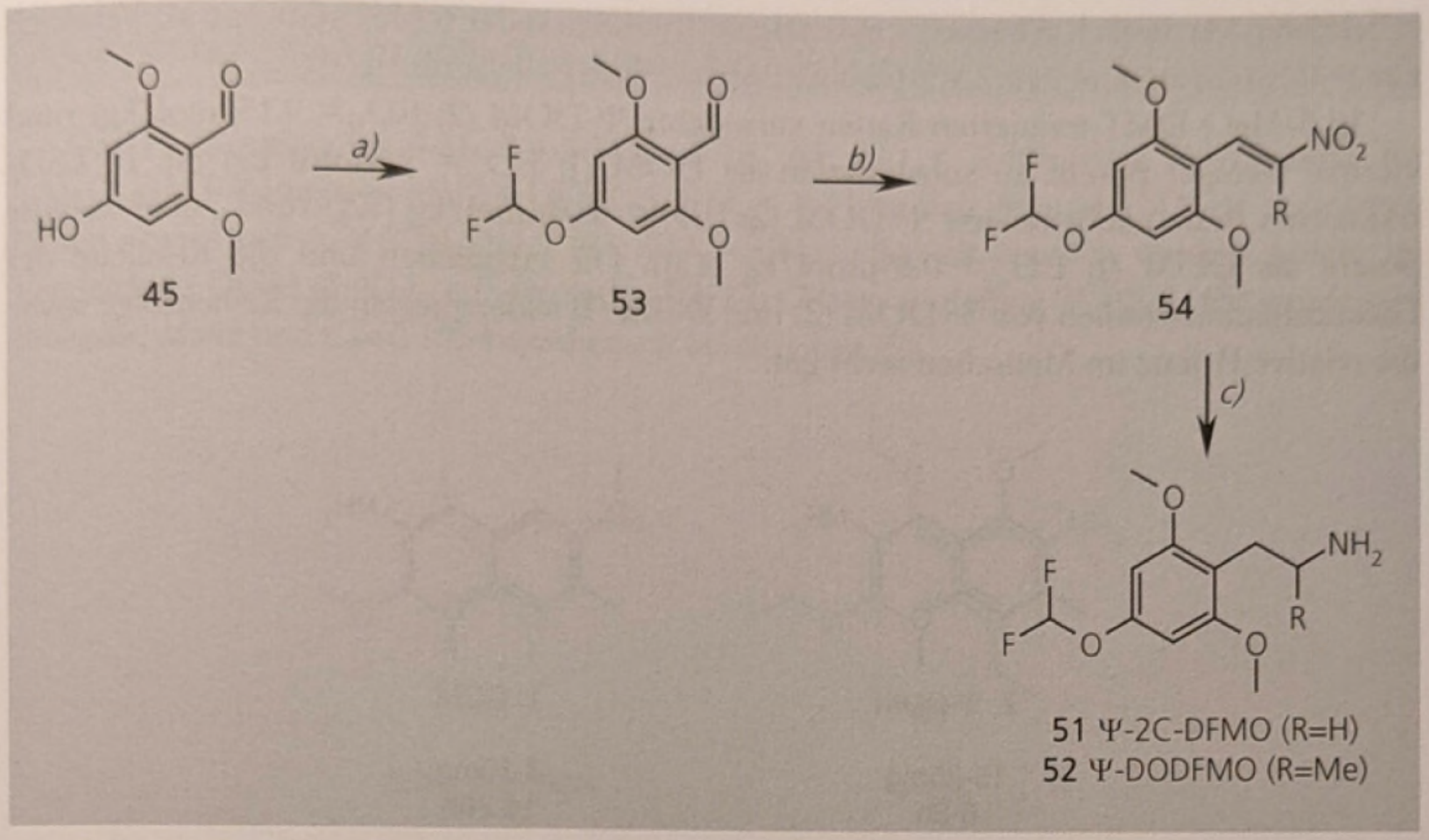
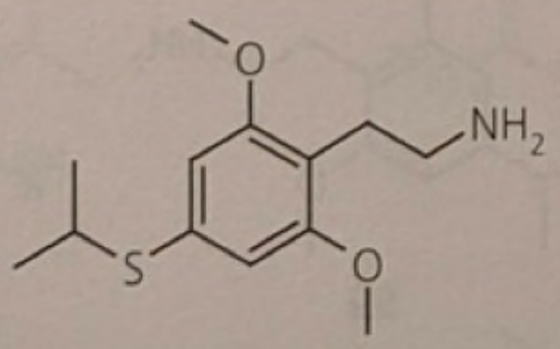


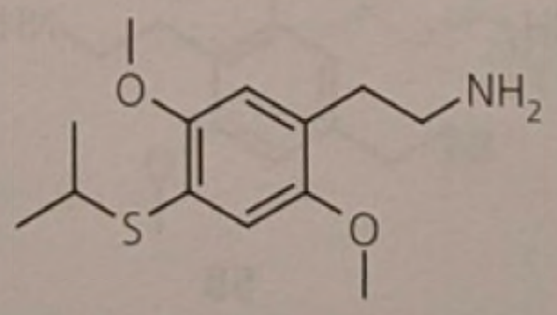
Abb. 4. a) $F_2ClCCOONa$, K_2CO_3, DMF, H_2O, 100°C, danach HCl aq.; 69%. b) RCH_2NO_2, $BuNH_2$, AcOH, mol. Sieb, 90°C; 89% (R=H und 93% (R=Me). c) AlH_3, THF, 0°C; 85% (R=H) und 84% (R=Me), als Hydrochloride.

Das schwefelhaltige Ψ-2C-T-4 (**55**) wurde von *Shulgin* untersucht [1]. Es zeigte im Menschen bis 12mg lediglich Verdachtsmomente einer Wirkung und wurde nie in einer höheren Dosierung geprüft. Das Nicht-Pseudoanalogon 2C-T-4 (**56**) erwies sich im Bereich von 8–20mg als deutlich wirksam [1, 7]. Weitere *S*-haltige Ψ-Derivate (u.a. Ψ-ALEPH und Ψ-ALEPH-2) wurden als selektive und reversible Monoaminoxidase (MAO)-A-Hemmer geprüft [30].



55; Ψ-2C-T-4

>12mg



56; 2C-T-4

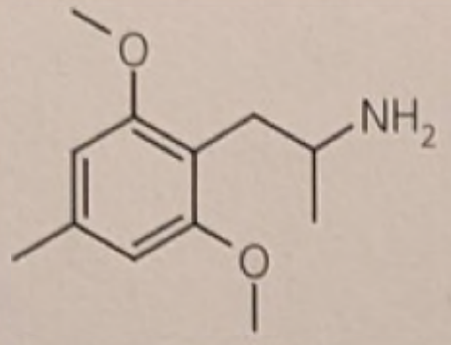
8-20mg
12-18h

Das dritte und zugleich letzte von *Shulgin* untersuchte Pseudo-Derivat ist Ψ-DOM (Z-7, **2**) [1, 11]: Es erwies sich im Menschen etwa dreimal weniger potent und zeigte eine deutlich kürzere Wirkzeit als DOM (**1**) [1].

An mit (±)-[^{125}I]DOI markierten geklonten 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte zeigte Ψ-DOM (**2**; K_i= 49nM) eine etwas tiefere Affinität als DOM (**1**; K_i= 19nM, *R*-[^{125}I]DOI markierte 5-HT_{2A}-Rezeptoren, Rattenhirn-Homogenat des präfrontalen Cortex) [12, 13]. An [^{3}H]Ketanserin markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex Ratte) erwies sich Ψ-DOM (**2**; K_i= 351nM) ebenfalls weniger affin als DOM (**1**; K_i= 100nM) [14]. Die tieferen Affinitäten

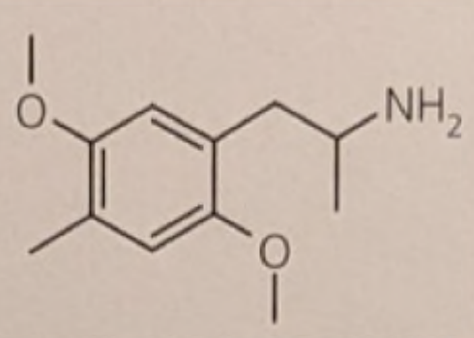
reflektieren vermutlich die etwas ungünstigere Interaktion der 6-MeO-Gruppe im Vergleich zur 5-MeO-Gruppe in den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen.

In 5-MeO-DMT-trainierten Ratten vermochte Ψ-DOM (**2**; ED_{50}= 9.15µmol/kg) rund viermal weniger potent zu substituieren als DOM (**1**; ED_{50}= 2.0µmol/kg) [8]. In LSD-trainierten Ratten substituierte Ψ-DOM (**2**; ED_{50}= 6.04µmol/kg [12]) rund 7-mal weniger potent als DOM (**1**; ED_{50}= 0.89µmol/kg [15]). Die Affinitäten und die Resultate der Diskriminationsstudien von Ψ-DOM (**2**) und DOM (**1**) widerspiegeln die Reihenfolge sowie die relative Potenz im Menschen recht gut.



2; Ψ-DOM

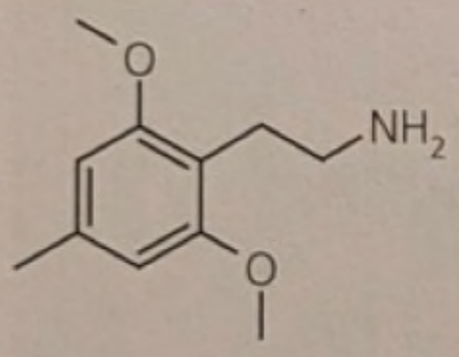
15-25mg
6-8h



1; DOM

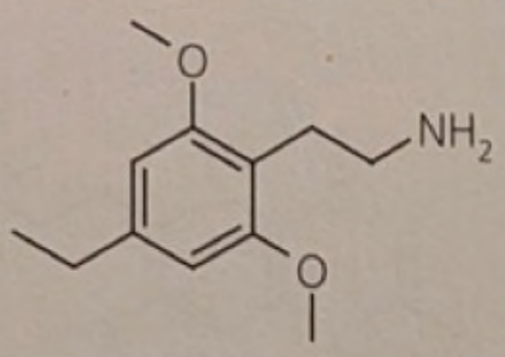
3-10mg
14-20h

Es stehen bis anhin nicht mehr Daten zur Verfügung. Die 2,4,6-Trisubstitution ist chemisch bedeutend erschwerter zugänglich als die 2,4,5-Trisubstitution. Es wären jedoch unzählige den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen analoge Pseudo-Verbindungen denkbar, und viele von ihnen könnten potente Verbindungen sein. Substanzen **57**-**63** sind nur einige wenige Beispiele. Das Hydroxyderivat **50** aus Abb. 3 würde, durch Umwandlung zum entsprechenden Triflat, Zugang zu vielen neuen Substanzen gewähren, dies mit Hilfe heutiger moderner katalysatorunterstützter Reaktionen.



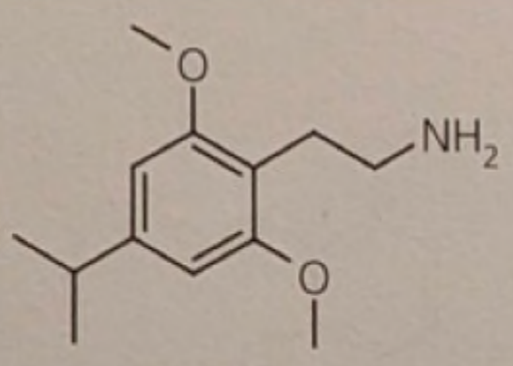
57

Ψ-2C-D



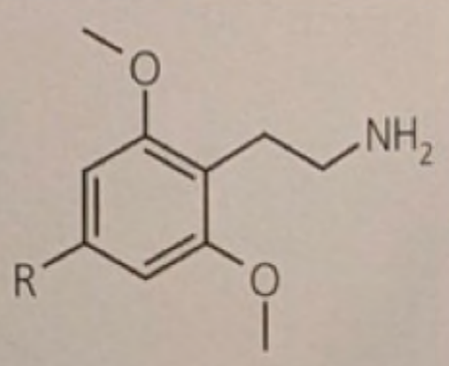
58

Ψ-2C-E



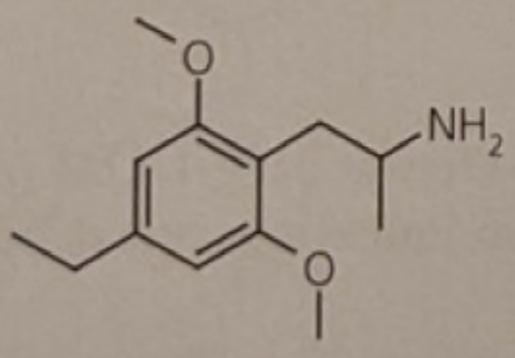
59

Ψ-2C-IP



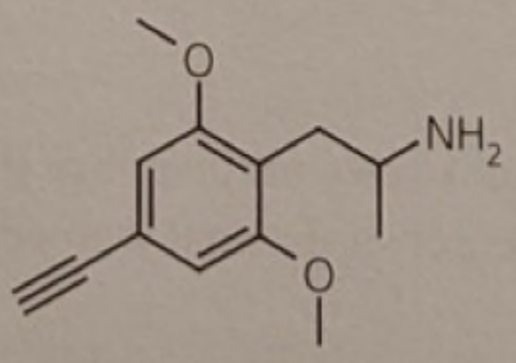
60

R= Cl: Ψ-2C-C
R= Br: Ψ-2C-B
R= I: Ψ-2C-I



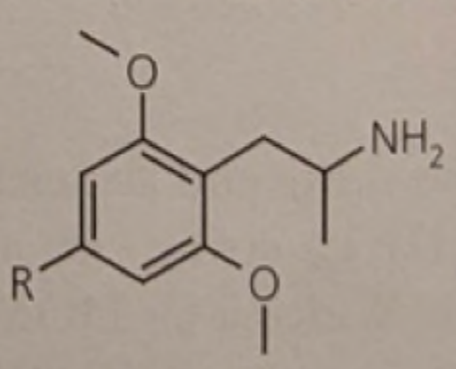
61

Ψ-DOET



62

Ψ-DOYN

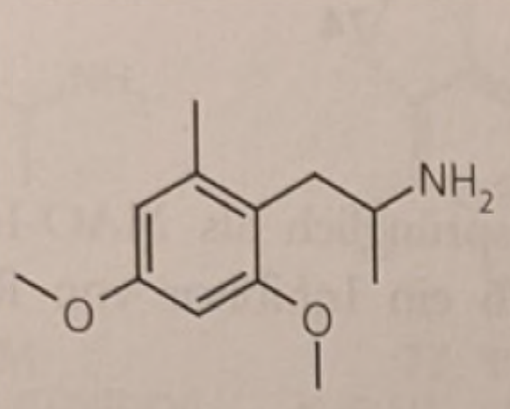


63

R= Cl: Ψ-DOC
R= Br: Ψ-DOB
R= I: Ψ-DOI

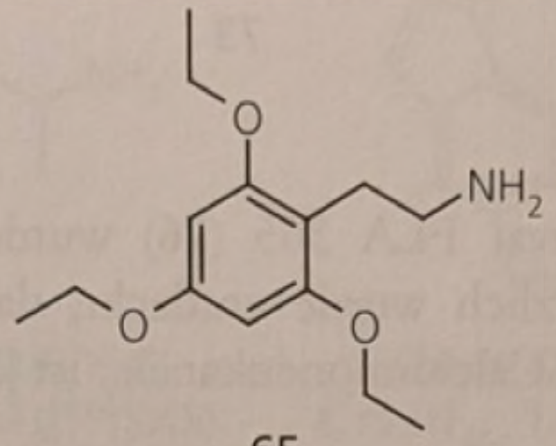
8.6.2. Weitere 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine

Das Positionsisomer 6-Me-2,4-DMA (Z-7.1, **64**; ED_{50}= 2.48mg/kg) substituierte für 5-MeO-DMT weniger potent als DOM (**1**; ED_{50}= 0.44mg/kg) [8], und in DOM-trainierten Ratten erwies sich 6-Me-2,4-DMA (**64**; ED_{50}=3.46mg/kg) als deutlich weniger potent im Vergleich zu DOM (**1**; ED_{50}= 0.44mg/kg) [9]. Das Triethoxyderivat Ψ-EEE (**65**) wurde von *Benington*, *Morin* und *Clark* 1954 synthetisch beschrieben [2].



64

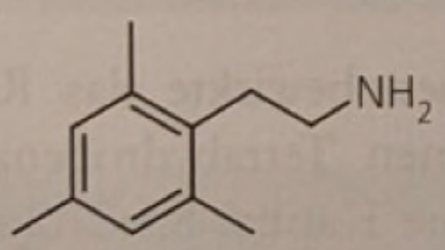
6-Me-2,4-DMA



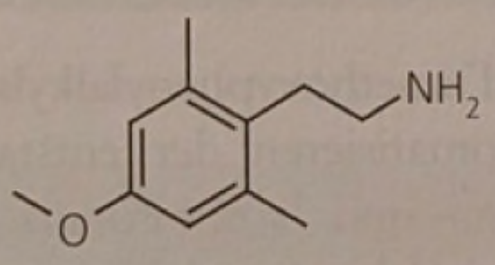
65

Ψ-EEE

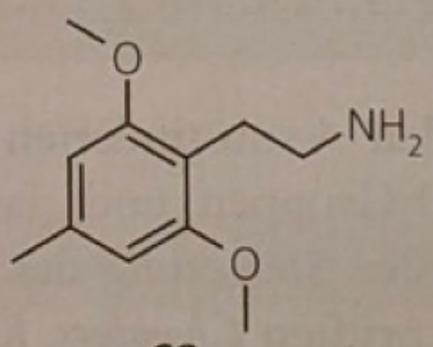
Im Jahre 1955 wurde auch das 2,4,6-Trimethylphenethylamin (**66**) synthetisch beschrieben [16] und später auf das Verhalten von Katzen untersucht [17]. Die drei Derivate **67**-**69** wurden 1958 hergestellt [18]. Das Triethylderivat **70** wurde zusammen mit anderen Phenylalkylaminen auf die Wechselwirkung mit oxidativen und hydrolytischen Enzymen aus dem Gehirn von Säugetieren geprüft [19]. Tertiäre Amine des 2,4,6-Trinitrophenethylamins (**71**) wurden als Trinitrotoluen (TNT-Sprengstoff)-Analoge 1946 synthetisch beschrieben [20].



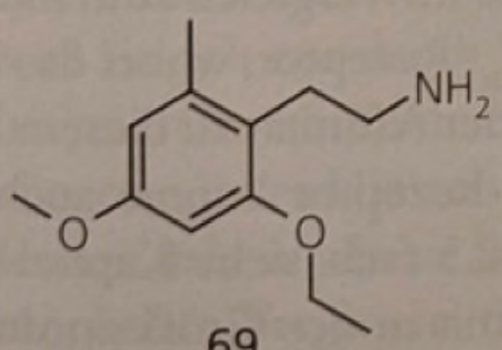
66



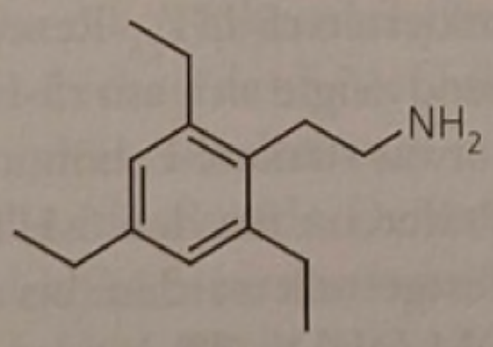
67



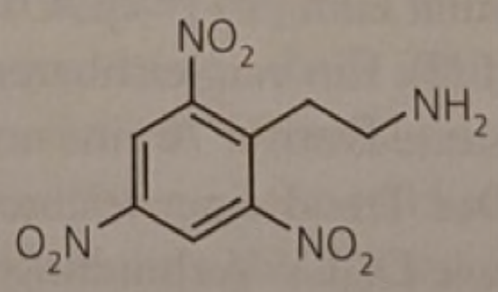
68



69



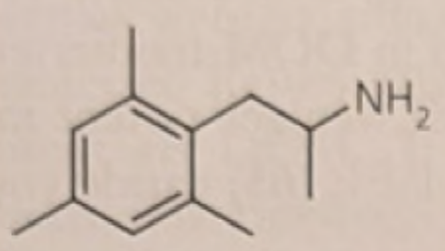
70



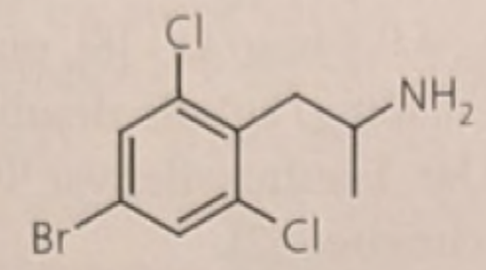
71

2,4,6-Trimethylamphetamin (**72**) wurde von *Ho* et al. synthetisiert und auf den Effekt von barbituratinduziertem Schlaf an Mäusen untersucht [21]. Während Amphetamin diese Zeit deutlich zu verkürzen vermag (siehe Kapitel 2), zeigte **72** den gegenteiligen Effekt. Von allen untersuchten Amphetaminderivaten vermochte es die Schlafzeit am potentesten zu verlängern. Das Derivat **72** wurde weiter von *Shulgin* in einem Patent erwähnt [11]. Die

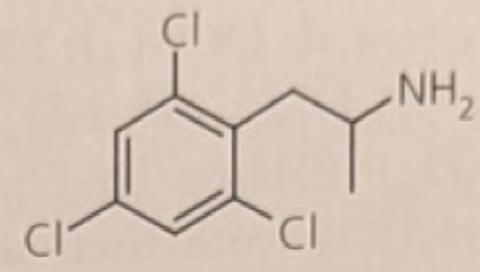
polyhalogenierten Amphetaminderivate **73**-**75** [22, 23] sowie Verbindung **72** [23] wurden kürzlich als synthetische Intermediate für Agrochemikalien in Patenten beschrieben.



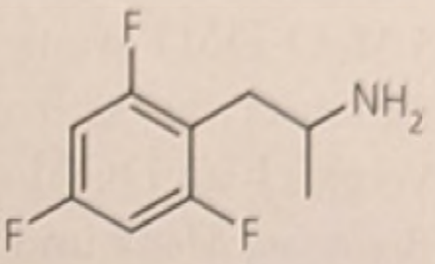
72



73

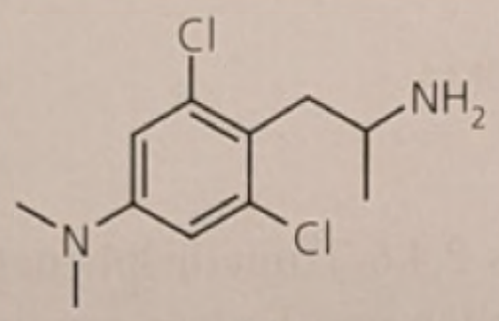


74



75

Das Anilinderivat FLA 365 (**76**) wurde ursprünglich als MAO-Inhibitor entwickelt [24, 25]. Erst kürzlich wurde entdeckt, dass **76** ein Inhibitor von Ryanodinrezeptoren (membranständige Calciumionenkanäle) ist [26].



76

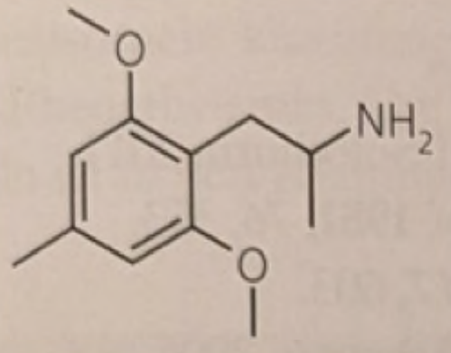
FLA 365

8.6.3. Rigidisierte 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine

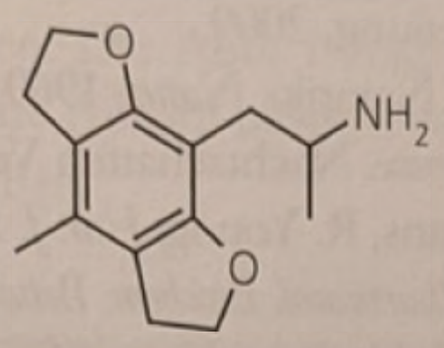
Bei den 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen bewirkte das Rigidisieren der MeO-Gruppen und das Aromatisieren der entstandenen Tetrahydrobenzodifurane eine massive Steigerung der *In-vitro*- und *In-vivo*-Potenz (siehe Kapitel 8.5.27.2). Dasselbe Konzept prüften *Chambers*, *Kurrasch-Orbaugh* und *Nichols* auch bei den 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylaminen [12, 13]. Die konformationell eingeschränkten Verbindungen Ψ-DOM-FLY (**77**) und Ψ-DOM-DFLY (**78**) zeigten ungefähr eine 7-fache und 27-fache Erhöhung der Affinität zum (±)-[^{125}I]DOI markierten r5-HT$_{2A}$-Rezeptor im Vergleich zum nichtrigiden Ψ-DOM (**2**). Ein vergleichbarer Trend zeigte sich am r5-HT$_{2C}$-Rezeptor, wobei das komplett aromatisierte Derivat **78** eine noch etwas stärkere Erhöhung der Affinität zu diesem Rezeptor zeigte. Der Trend einer leichten Präferenz für den 5-HT$_{2C}$-Rezeptor konnte auch bei den FLY- sowie DFLY-Verbindungen festgestellt werden (bis zu 2.5-fach, siehe Kapitel 8.5.27.2). Das komplett aromatisierte Ψ-DOM-DFLY (**78**) bindet somit in der Größenordnung von DOB (**79**; K_i=2.2 und 2.8nM, respektive) an die (±)-[^{125}I]DOI markierten r5-HT$_{2A}$- und r5-HT$_{2C}$-Rezeptoren [12].

Das Rigidisieren der MeO-Gruppen von Ψ-DOM (**2**) hat einen Gewinn für die Interaktion mit dem 5-HT$_{2A}$- und 5-HT$_{2C}$-Rezeptor gebracht. Durch das konformationelle Einschränken ist möglicherweise die entropische Barriere, um an den Rezeptor zu binden, tiefer, und diese Konformation könnte ausgeprägtere *H*-Bindungen zu den Aminosäureresten des Rezeptors bilden [12]. Zudem wirkt sich die erhöhte Lipophilie solcher Verbindungen günstig auf die Interaktion mit dem Rezeptor aus [14] (siehe auch Kapitel 8.5.19). Die bei-

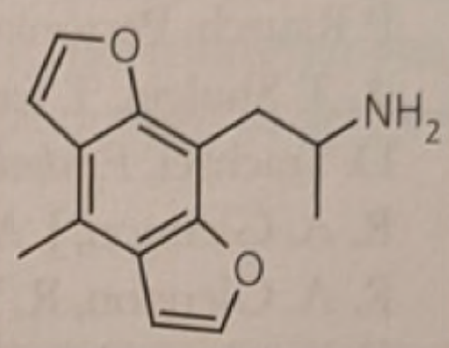
den Verbindungen Ψ-DOM-FLY (**77**) und Ψ-DOM-DFLY (**78**) sind zwar weniger affin als die superpotenten 2,4,5-analogen Derivate DOB-FLY (**80**) [27] und DOB-DFLY (**81**) [28, 29] (siehe auch Kapitel 8.5.27.2), sie unterscheiden sich aber auch noch durch den für die Affinität sowie funktionelle Potenz wichtigen 4-Substituenten (siehe Kapitel 8.5.1). Ein 4-Bromsubstituent in **77** oder **78** anstelle der 4-Methylgruppe würde die Affinitäten der beiden Verbindungen möglicherweise noch erhöhen.



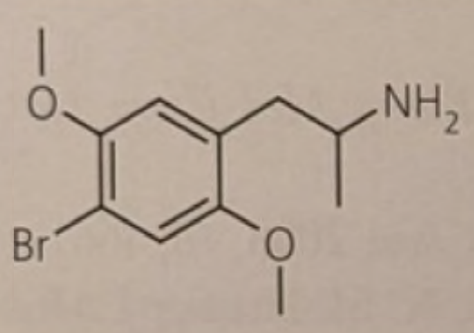
2; Ψ-DOM
K_i r5-HT_{2A}: 49nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2C}: 50nM ([^{125}I]DOI)



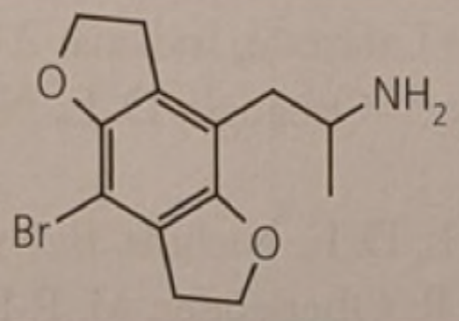
77; Ψ-DOM-FLY
K_i r5-HT_{2A}: 6.3nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2C}: 7.5nM ([^{125}I]DOI)



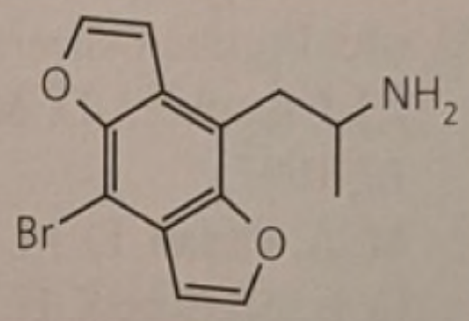
78; Ψ-DOM-DFLY
K_i r5-HT_{2A}: 1.8nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2C}: 0.9nM ([^{125}I]DOI)



79; DOB
K_i r5-HT_{2A}: 2.2nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2C}: 2.8nM ([^{125}I]DOI)



80; DOB-FLY
K_i r5-HT_{2A}: 0.48nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2C}: 0.30nM ([^{125}I]DOI)



81; DOB-DFLY
K_i r5-HT_{2A}: 0.04nM ([^{125}I]DOI)
K_i r5-HT_{2C}:0.02nM ([^{125}I]DOI)

Zusammenfassung

Die 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylamine wurden bis anhin nur spärlich in der Literatur erwähnt. Generell dürfte dies durch die erschwerte chemische Zugänglichkeit begründbar sein. Die 4-substituierten 2,6-Dimethoxyphenylalkylamine werden Pseudo-(Ψ)-Derivate genannt, weil sie sich nur durch Verschieben des 5-MeO-Substituenten in die 6-Position von den 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen unterscheiden. Obwohl nur wenige Daten vorliegen, gibt es Hinweise, dass die Pseudo-Derivate das Potential für etliche strukturelle Spielereien haben, wie sie bei den 2,4,5-trisubstituierten Derivaten getätigt wurden. Die wenigen möglichen Vergleiche der *In-vitro-* sowie *In-vivo*-Tierexperimente sowie Versuche im Menschen deuten darauf hin, dass die Pseudo-Derivate nur wenig schwächer in ihrer Potenz sind. Das 2,6-Dimethoxy-Muster senkt möglicherweise die Deaminierungsrate stärker als andere Di-oder Trimethoxy-Substitutionsmuster.

Literatur

[1] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.

[2] F. Benington, R. D. Morin, J. L. C. Clark. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 11.

[3] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.

[4] B. Matsuhiro, A. Furst. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 973.

[5] P. Rausch. Persönliche Mitteilung, 2009.

[6] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Nature* **1969**, *221*, 537.

[7] D. Trachsel, *Psychedelische Chemie*. Nachtschatten Verlag: CH-Solothurn, 2011.

[8] R. A. Glennon, J. A. Rosecrans, R. Young. *Eur. J. Pharmacol.* **1981**, *76*, 353.

[9] R. A. Glennon, R. Young. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *17*, 603.

[10] D. Trachsel, D. Lehmann, M. Hadorn. Unveröffentlichte Arbeiten, 2006.

[11] A. T. Shulgin. Substituted α-methyl-β-phenylethylamines as central nervous system stimulants. GB1147379, 1969.

[12] J. J. Chambers. Use of conformationally-restricted analogues and homology modeling to provide insight into the nature of the 5-HT_{2A} receptor agonist binding site. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 2002.

[13] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. E. Nichols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1997.

[14] M. A. Parker, D. M. Kurrasch, D. E. Nichols. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4661.

[15] D. E. Nichols, S. E. Snyder, R. Oberlender, M. P. Johnson, X. M. Huang. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 276.

[16] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1292.

[17] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Ala. J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.

[18] J. R. Merchant, A. J. Mountvala. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1774.

[19] L. C. Clark, Jr., R. P. Fox, R. Morin, F. Benington. *J. Nerv. Ment. Dis.* **1956**, *124*, 466.

[20] H. A. Bruson, G. B. Butler. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2348.

[21] B. T. Ho, W. M. McIsaac, R. An, L. W. Tansey, K. E. Walker, L. F. Englert, Jr., M. B. Noel. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26.

[22] Syngenta Participations AG. Preparation of optically active pyrazolecarboxylic acid phenethylamides as agrochemical fungicide. EP1992617, 2008.

[23] D. Stierli, J J. Taylor, H. Walter, P. A. Worthington, R. Rajan. Preparation of N-(1-alkyl-2-phenylethyl)azolecarboxamides as agrochemical fungicides. WO2007141009, 2007.

[24] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Br. J. Pharmacol.* **1985**, *85*, 683.

[25] A. L. Ask, I. Fagervall, L. Florvall, S. B. Ross, S. Ytterborn. *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 33.

[26] O. Ostrovskaya, R. Goyal, N. Osman, C. E. McAllister, I. N. Pessah, J. R. Hume, S. M. Wilson. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 381.

[27] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953.

[28] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5148.

[29] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, M. A. Parker, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1003.

[30] A. Gallardo-Godoy, A. Fierro, T. H. McLean, M. Castillo, B. K. Cassels, M. Reyes-Parada, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2407.

9. Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Die tetrasubstituierten Phenylalkylamine können durch insgesamt drei verschiedene Positionsisomere klassifiziert werden. Die Abb. 1 zeigt deren Grundstrukturen ausgehend vom 2-Phenethylamin. Die ungefähre Anzahl besprochener Verbindungen in den jeweiligen Kapiteln ist in den Klammern gegeben.

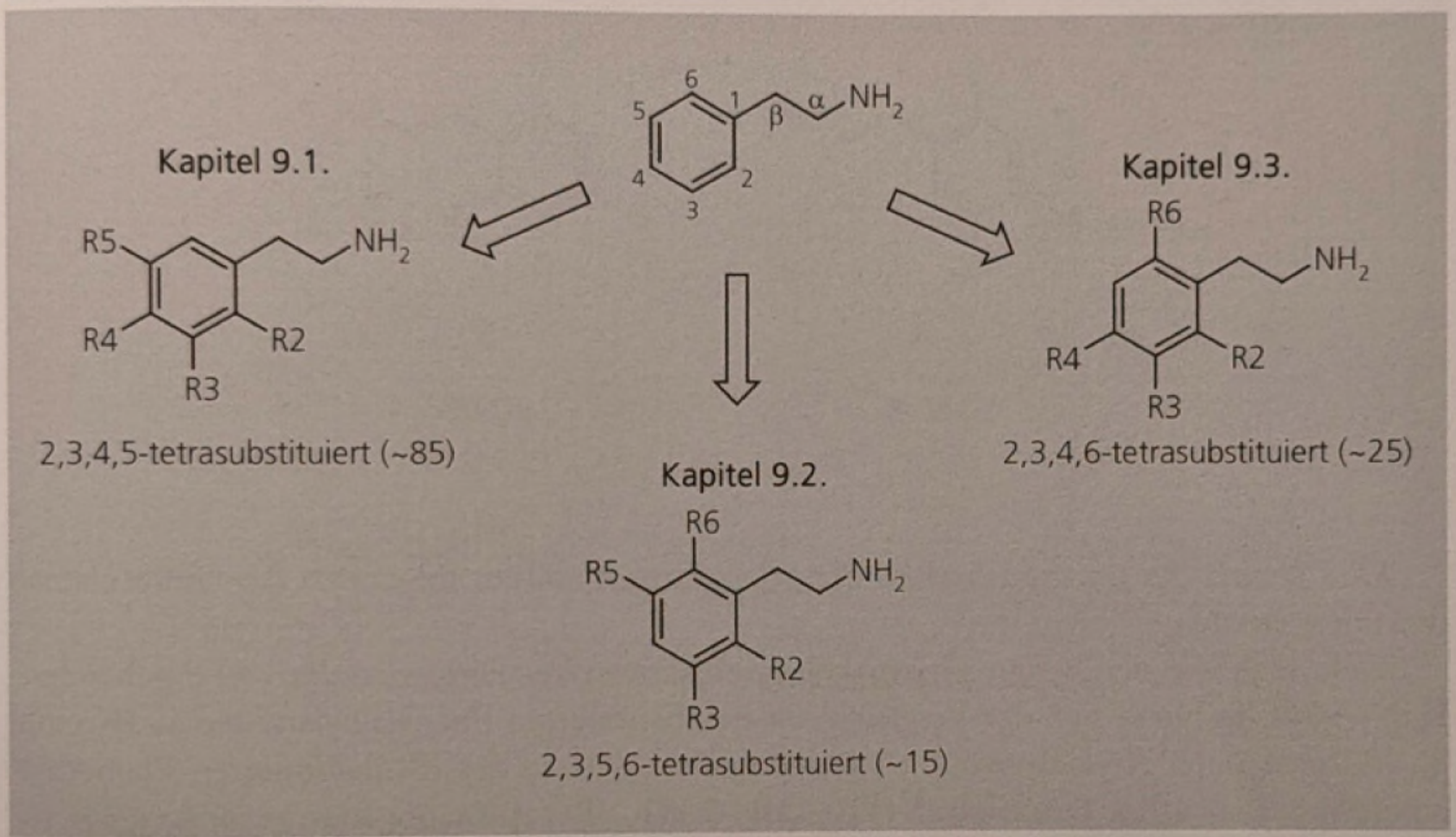


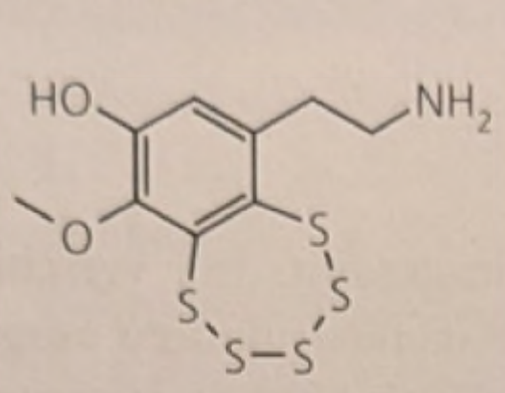
Abb. 1. Die drei Klassen der tetrasubstituierten Phenylalkylamine.

Obschon mit vier Substituenten theoretisch enorm viele strukturelle Variationen durchgespielt werden könnten, liegen bis anhin recht wenig Vertreter dieser Klassen vor. Und noch weniger wurden pharmakologische Daten generiert, so dass aussagekräftige Schlüsse zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung kaum gezogen werden können.

Interessanterweise häufen sich hier einige Naturstoffe, die speziell in maritimer Umgebung gefunden wurden, so z.B. das 2,3,4,5-tetrasubstituierte Lissoclinotoxin A (**1**) und Varacin A (**2**) in Seescheiden (siehe Kapitel 9.1) oder das 2,3,4,6-tetrasubstituierte Convolutamin F (**3**) in Moostierchen (siehe Kapitel 9.2). Durch ihre Eigenschaften, antifungal oder cytotoxisch zu wirken, erscheinen diese Moleküle recht attraktiv und könnten mit ihren speziellen Strukturelementen (vor allem die Oligosulfideinheit) als Leitstrukturen in der Krebstherapie dienen.

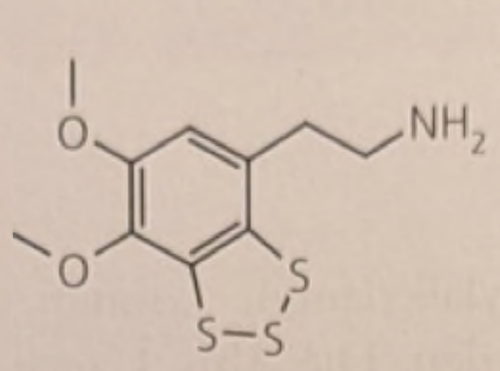
Interessant erscheint die Struktur von Convolutamin F (**3**) auch deshalb, weil sie dem

(bisweilen) synthetischen Psychedelikum 2C-B (**4**; siehe Kapitel 8.5.9), und insbesondere auch der 2,3,4,6-tetrasubstituierten psychedelischen Verbindung 2C-DB (**5**; siehe Kapitel 9.2) ziemlich ähnelt.



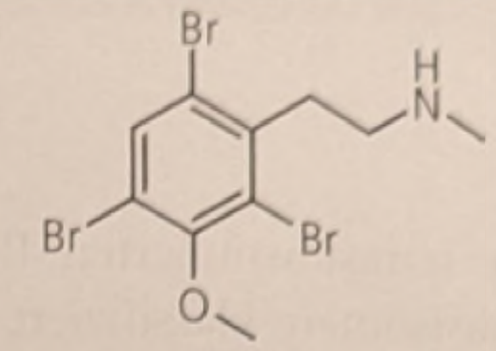
1

Lissoclinotoxin A



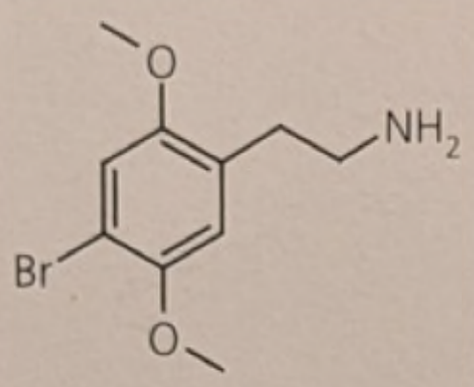
2

Varacin A



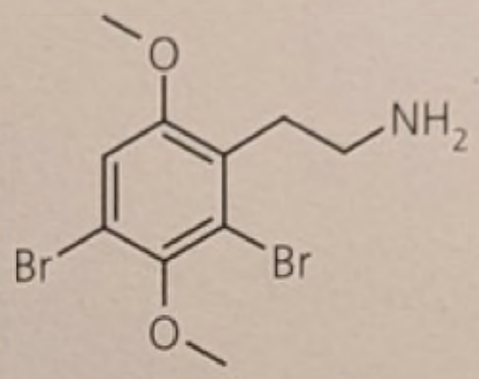
3

Convolutamin F



4

2C-B



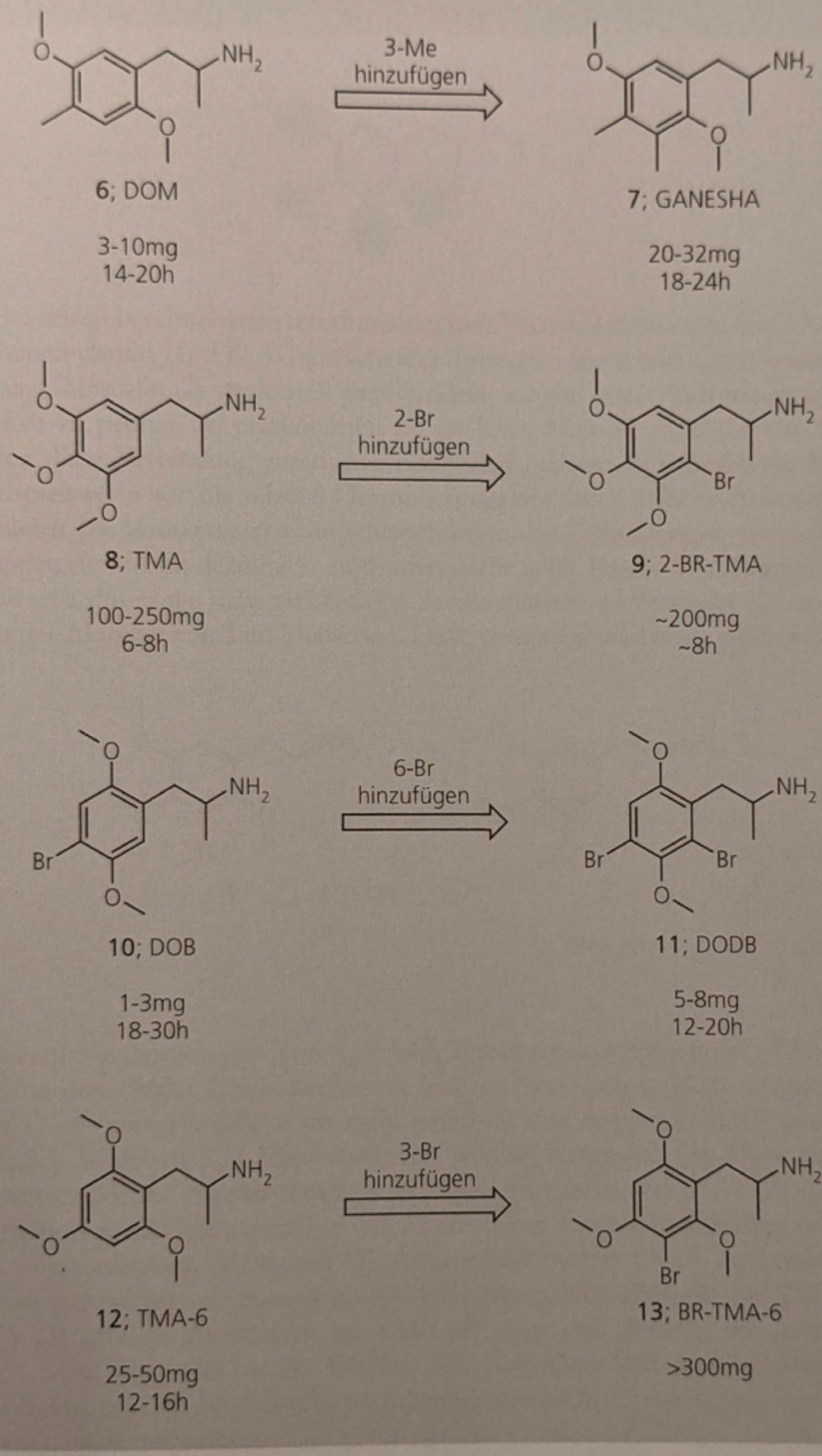
5

2C-DB

Das Thema der psychedelischen Phenylalkylamine soll im folgenden Abschnitt ebenso diskutiert werden:

Geht man von den bereits pharmakologisch aktiven Verbindungen der vorhergehenden-Kapitel aus, so bietet sich der Vergleich mit trisubstituierten Phenylalkylaminen an (Kapitel 8). Mit geeigneter Arylsubstitution wurden aus der Klasse der trisubstituierten Phenethylamine vor allem affine Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoragonisten gefunden, was für das primäre Wirkprinzip von psychedelisch wirksamen Phenylalkylaminen verantwortlich gemacht wird. So wurde denn – wenn auch sehr vereinzelt – ausgehend von psychedelischen Verbindungen mit einer Trisubstitution ein weiterer Arylsubstituent hinzugefügt, woraus tetrasubstituierte Phenylalkylamine entstehen. Es gibt erste Hinweise, dass unter bestimmten Umständen ein weiterer Arylsubstituent toleriert wird und die resultierenden tetrasubstituierten Verbindungen ihre psychedelischen Wirkungen nicht verlieren. Doch gibt es noch sehr wenige Beispiele, und *In-vitro*-Daten fehlen fast gänzlich. Die Substanzen **6**-**13** sollen die ersten Resultate veranschaulichen (Humandosis und Wirkdauer, Abb. 2).

Von den 2,3,5,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen sind gerade einmal rund 15 Substanzen im Kapitel 9.3 zu finden. Es wird vermutet, dass diese Derivate generell wenig Interaktion mit den Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren zeigen, da sie den für diese Interaktion relevanten 4-Substituenten nicht aufweisen (siehe auch Kapitel 8).



6; DOM

3-10mg
14-20h

7; GANESHA

20-32mg
18-24h

8; TMA

100-250mg
6-8h

9; 2-BR-TMA

~200mg
~8h

10; DOB

1-3mg
18-30h

11; DODB

5-8mg
12-20h

12; TMA-6

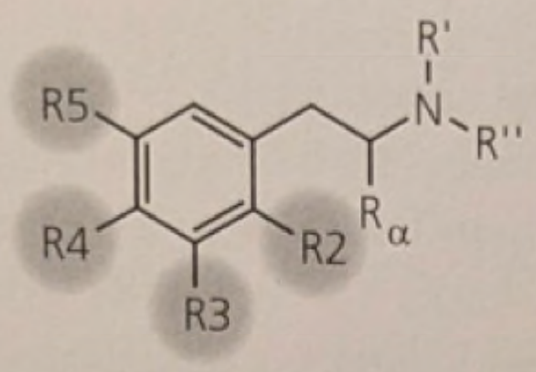
25-50mg
12-16h

13; BR-TMA-6

>300mg

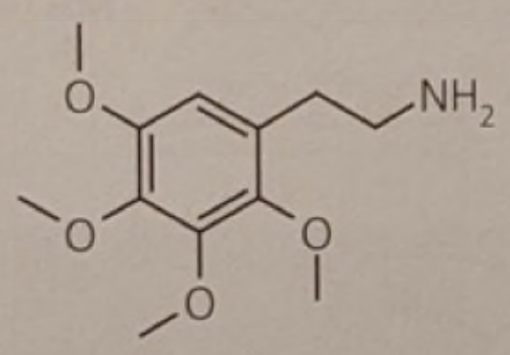
Abb. 2. Ausgehend von psychoaktiven trisubstituierten Phenethylaminen erhielt man in verschiedenen Fällen psychoaktive tetrasubstituierte Phenethylamine (mittlere Dosis und Wirkdauer im Menschen).

9.1. 2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

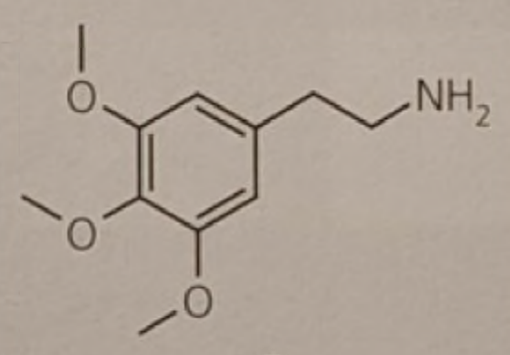


Eines der ersten beschriebenen tetrasubstituierten Phenylalkylamine ist das 2,3,4,5-Tetramethoxyphenethylamin (**1**). Die Wissenschaftler *Benington*, *Morin* und *Clark* waren intensiv daran beteiligt, Mescalin (**2**) strukturell abzuwandeln, um die neuen Verbindungen auf ihre Eigenschaften zu prüfen. So präsentierten sie im Jahre 1955 die Synthese von **1** [1], und untersuchten diese Verbindung zusammen mit vielen anderen methoxylierten Phenethylaminen beispielsweise auf die relative Deaminierungsrate durch lösliche Aminoxidase von Kaninchenleber [2]. Interessanterweise schienen keine der Verbindungen mit mehr als drei MeO-Gruppen signifikant deaminiert zu werden (siehe auch Tabelle 1 im Kapitel 8.6).

Es stellt sich durch die nahe strukturelle Verwandtschaft zu Mescalin (**2**) natürlich die Frage nach der Aktivität von **1** im Menschen. Dazu wurden keine Daten publiziert.



1



2

Mescalin

Das Seitenkettenhomologon von **1**, 2,3,4,5-Tetramethoxyamphetamin (TA; **3**), wurde von *Shulgin* in den 1960er Jahren hergestellt und im Menschen spärlich untersucht [3, 4]. Die aktive Dosis von **3** wurde noch nicht ermittelt und liegt vermutlich oberhalb von 50mg, lediglich Mydriasis und Kopfschmerzen wurden festgestellt [4]. Diese Sachlage ist aufgrund verschiedener Aspekte etwas erstaunlich. Einerseits weist TA (**3**) durch seine Tetrasubstitution zumindest gegenüber der Aminoxidase aus Kaninchenleber einen hohen Schutz vor metabolischem Abbau auf [2]. Andererseits besitzt TA (**3**) zwei Substrukturen von psychedelisch wirksamen Substanzen (Abb. 1), namentlich TMA (**4**) und TMA-2 (**5**).

Ob TA (**3**) größere Ähnlichkeit zu TMA (**4**) zeigt und deshalb eine höhere Dosis erforderlich wäre, und/oder andere Effekte sich auswirken (z.B. anderer Metabolismus, sterische Effekte, erhöhte Hydrophilie und damit schlechtere Überwindung der Blut-Hirn-Schranke etc.), ist derzeit unklar.

Durch diese Betrachtung wird klar, dass die 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenylalkylamine zwei potenziell aktive Substrukturen tragen, namentlich die 3,4,5- und die 2,4,5-Klasse (siehe Kapitel 8.4 und 8.5). Wählt man diese Betrachtungsweise, so lassen sich durch Entfernen jeweils eines Substituenten insgesamt vier Klassen erkennen (Abb. 2).

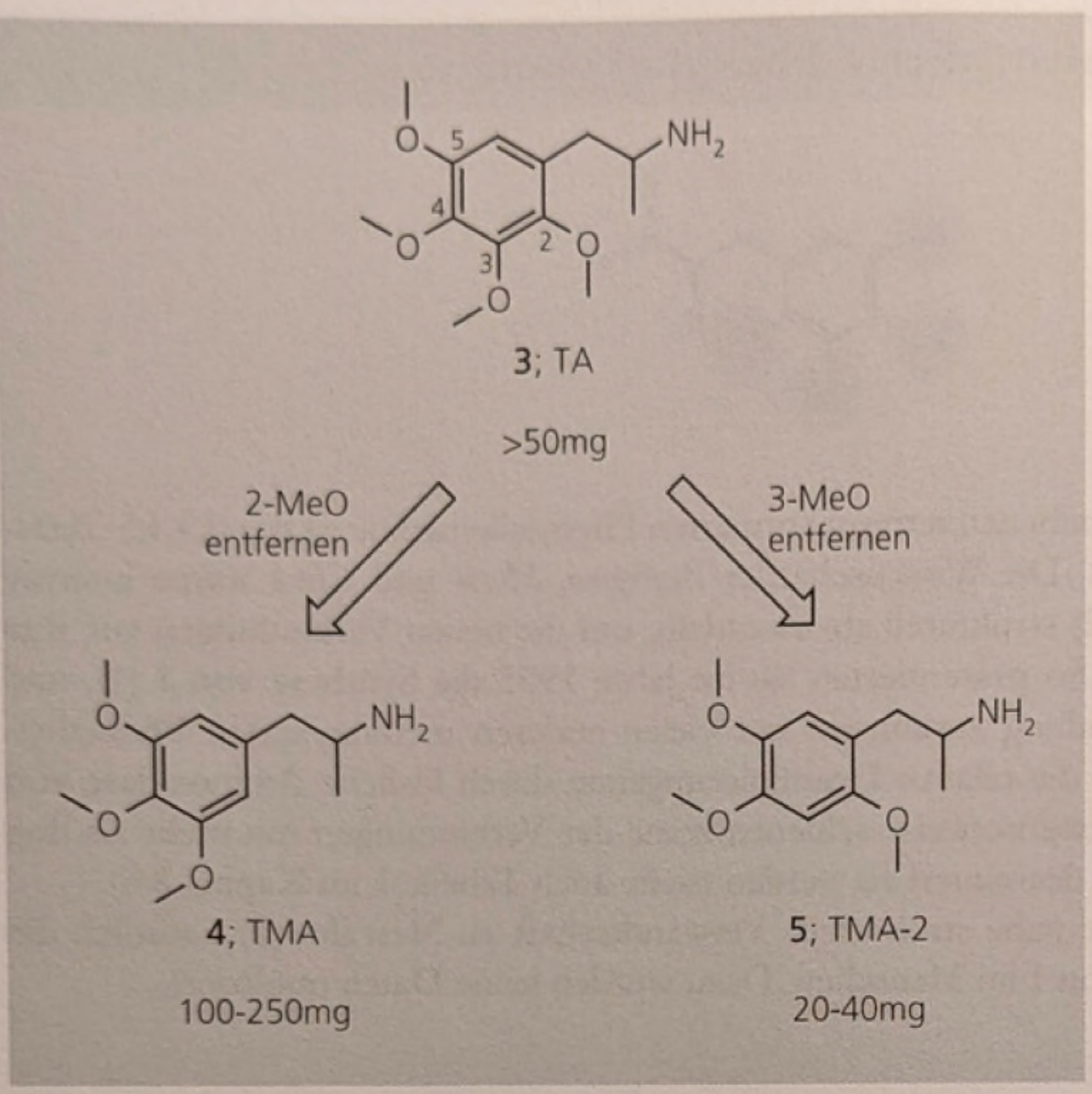


Abb. 1. Die aktive Dosis von TA (**3**) wurde bis anhin nicht eruiert; strukturell ist es eng verwandt mit dem aktiven TMA (**4**) sowie TMA-2 (**5**).

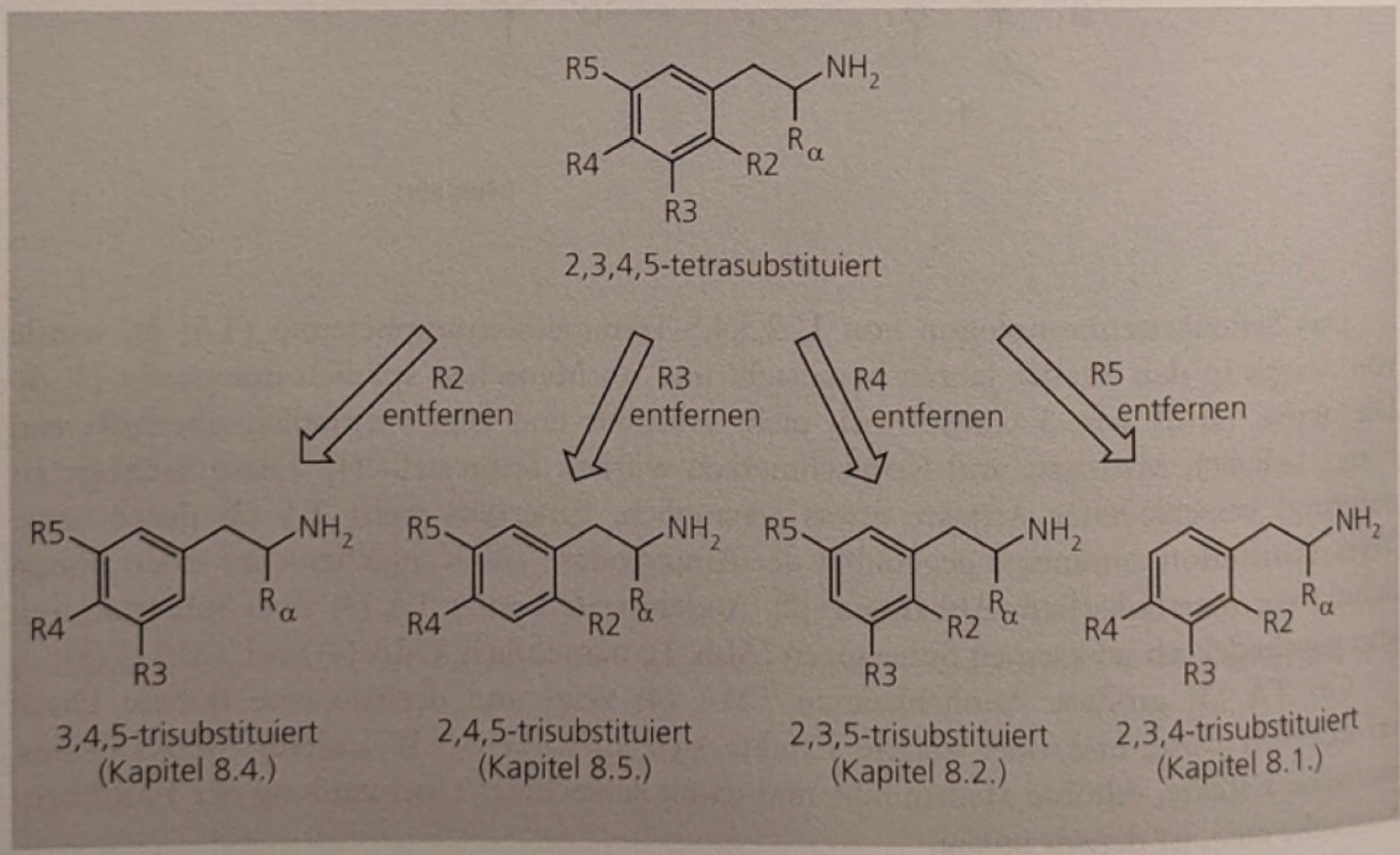


Abb. 2. 'Retrosynthetisches' Betrachten der 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenethylamine: Durch selektives Entfernen jeweils eines Substituenten erhält man vier verschiedene trisubstituierte Klassen. Die 3,4,5- sowie 2,4,5-Klasse beherbergen hunderte psychoaktive Verbindungen. Das provoziert die Frage: Resultieren umgekehrt durch Einführen eines weiteren Substituenten hin zu 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenethylaminen ebenfalls psychoaktive Substanzen?

Innerhalb der 3,4,5- und der 2,4,5-Klasse existieren hunderte im Menschen psychedelisch wirksame Verbindungen, die allesamt an die 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren binden; die Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors wird als primäres Wirkprinzip von psychedelischen Phenylalkylaminen betrachtet (ausführliche Diskussion siehe Kapitel 8.5.1). Die anderen beiden Klassen, namentlich die 2,3,5- und 2,3,4-trisubstituierten Phenylalkylamine, ergaben bis anhin praktisch nur inaktive Verbindungen (siehe Kapitel 8.2 und 8.1).

Es liegt also mit den 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen ein strukturelles Verschmelzen zweier potenziell aktiver Klassen vor (3,4,5 mit 2,4,5), und diese Betrachtung führt zu der umgekehrten Sichtweise, dass potenziell in jeder 3,4,5-Substanz ein 2-Substituent sowie in jeder 2,4,5-Substanz ein 3-Substituent eingeführt werden kann. Das wirft die Frage auf, ob denn durch die ohnehin schon hunderten aktiven Verbindungen wiederum aktive Substanzen erhalten werden. Bei der 3,4,5-Klasse liegt bevorzugt eine 3,5-Dimethoxysubstitution kombiniert mit einem 4-Substituenten vor (oft 4-Alkyloxy oder 4-Alkylthio, siehe Kapitel 8.4), und bei der 2,4,5-Klasse erhält man die potentesten Derivate mit einer 2,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten (Alkyl, Alkylthio, Cl, Br, I etc., siehe Kapitel 8.5). Das würde dann in etwa folgende potenziell aktiven 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenylalkylamine hervorbringen (Abb. 3).

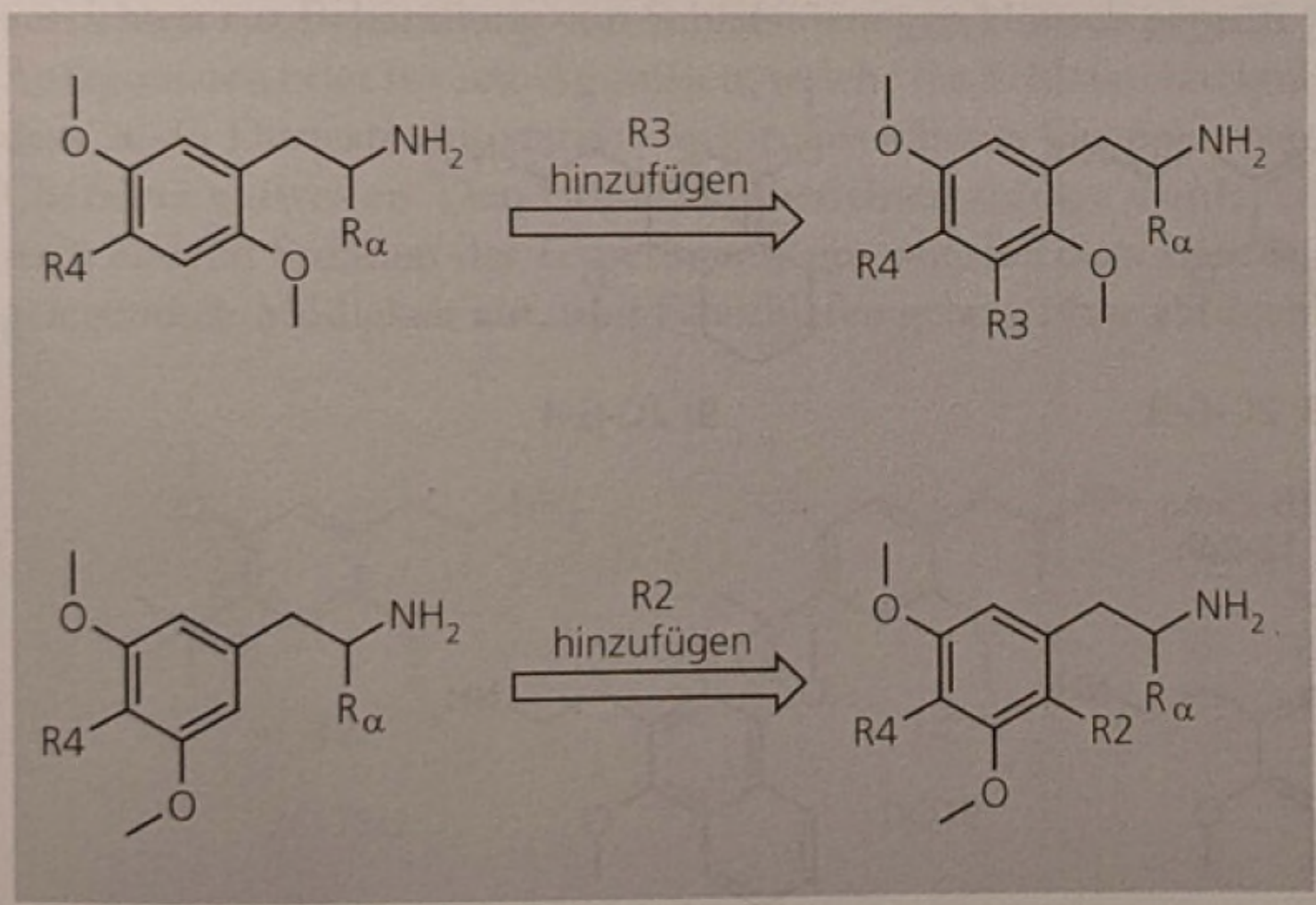
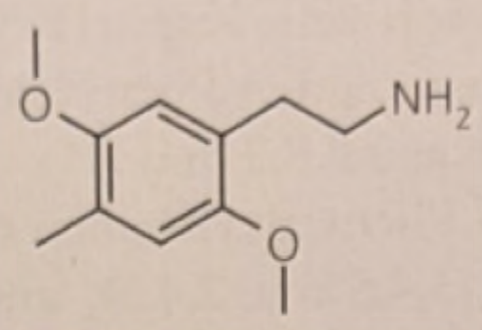


Abb. 3. Die wichtigsten Grundstrukturen der psychoaktiven trisubstituierten Phenethylamine. Ausgehend von ihnen könnten potenziell aktive 2,3,4,5-tetrasubstituierte Phenethylamine erhalten werden.

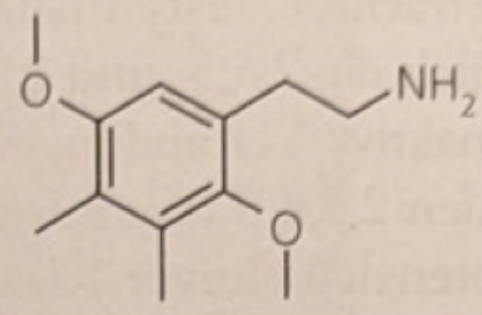
Mit den sogenannten 2C-G- sowie GANESHA-Verbindungen wurde im Prinzip diese Untersuchung bei den 2,4,5-Verbindungen gemacht. Von den 2C-G- sowie GANESHA-Derivaten spricht man, wenn ein 3,4-dialkyliertes 2,5-Dimethoxyphenethylamin oder 2,5-Dimethoxyamphetamin vorliegt [4]. Die diesen Termen folgende Zahl benennt die Anzahl C-Atome in der 3,4-Position; allerdings wurden bis anhin nur symmetrische 3,4-Substitutionen beschrieben. Die erste repräsentative Substanz, 2C-G (**6**), wurde von *Shulgin* hergestellt und untersucht [4]: Im Menschen ist es eine relativ potente Verbindung (20–35mg) mit bemerkenswert langer Wirkdauer (18–30h). 2C-G (**6**) kann als 3-Methyl-2C-D betrachtet werden, da es mit 2C-D (**7**, siehe Kapitel 8.5.3) eng verwandt ist. Durch die

3-Me-Gruppe wird vermutlich der Metabolismus entscheidend verlangsamt, wodurch eine gegenüber dem 2C-D (**7**) massiv längere Wirkzeit resultiert.



7; 2C-D

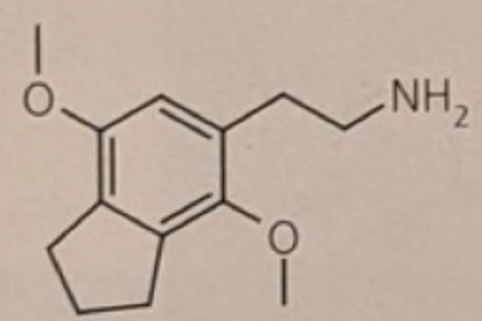
20-60mg
4-6h



6; 2C-G

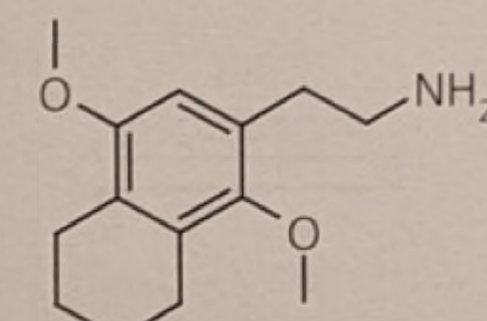
20-35mg
18-30h

Weitere 2C-G Derivate wurden von *Shulgin* untersucht, namentlich 2C-G-3 (**8**), 2C-G-4 (**9**; bis anhin nur synthetisch beschrieben), 2C-G-5 (**10**; zwei abhängige Stereozentren; Racemat) und 2C-G-N (**11**) [4]. Sie sind allesamt potente, psychedelisch wirksame Phenethylamine und wirken ebenfalls bemerkenswert lange; mit 2C-G-5 (**10**) liegt die vielleicht am längsten wirksame Verbindung der Phenylalkylamine überhaupt vor (32–48h!).

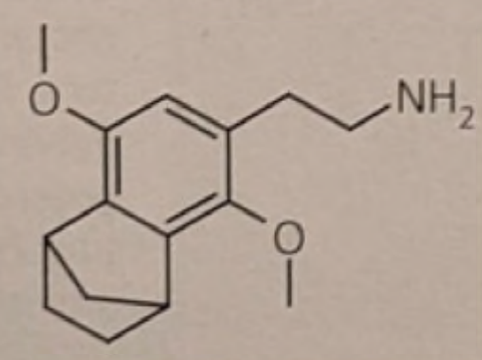


8; 2C-G-3

16-25mg
12-24h

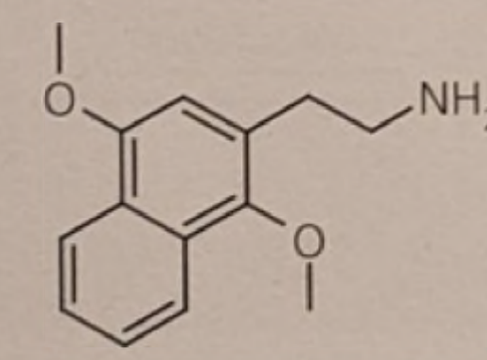


9; 2C-G-4



10; 2C-G-5

10-16mg
32-48h



11; 2C-G-N

20-40mg
20-30h

Es ist auch auffallend, dass diese Verbindungen (**8**-**11**) in der 3,4-Position eine sterisch ziemlich anspruchsvolle Gruppe tragen (siehe auch Abb. 4), und es erstaunt etwas, dass diese Verbindungen Aktivität zeigen: In Kapitel 8.5 wurde eingehend der 4-Substituent von 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen untersucht, und es zeichnete sich ab, dass beim Überschreiten einer bestimmten Größe die psychedelische Aktivität im Menschen abnimmt. Gleichzeitig konnte festgestellt werden, dass kleine lipophile Gruppen in der 4-Position zu

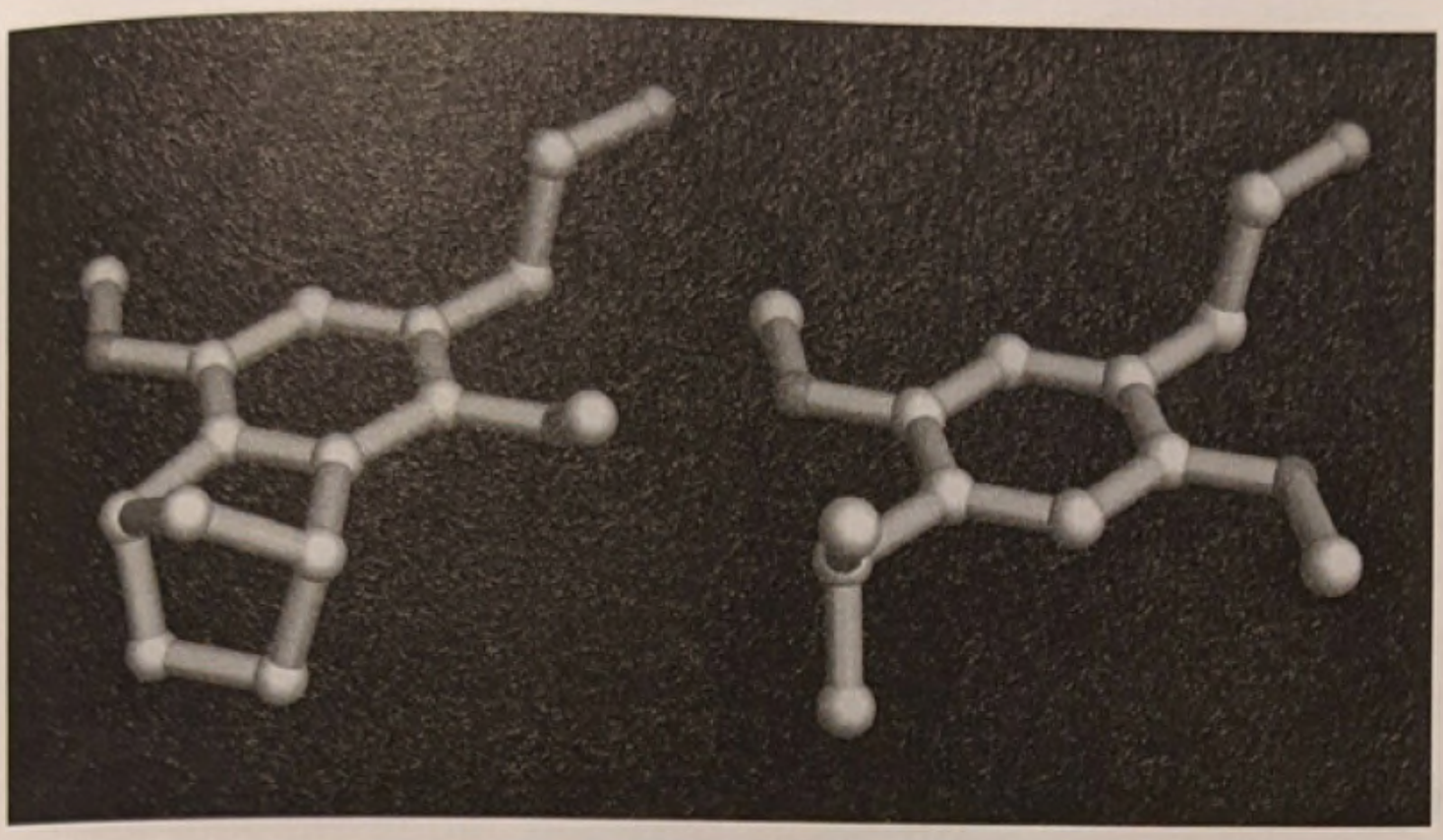
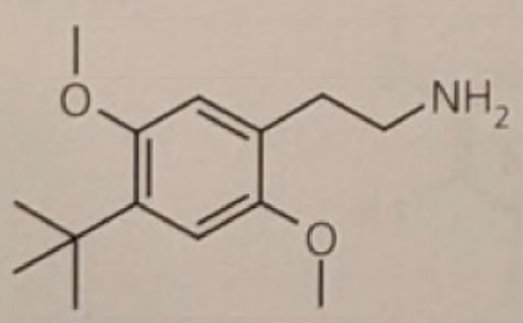


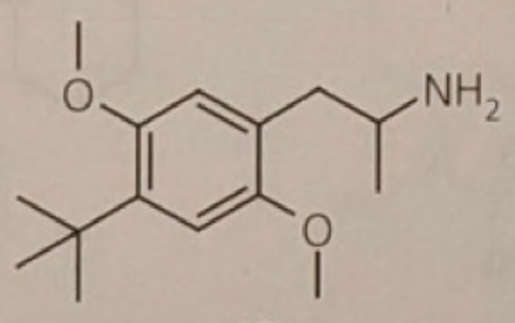
Abb. 4. Räumliche Struktur und sterische Ausdehnung von 2C-G-5 (**10**; links) und 2C-IP (**14**; rechts). Optimiert mittels Force-Field-Methode des Programms Moloc [8, 9].

Agonisten führen, und mit großen, lipophilen Substituenten erhält man Antagonisten (siehe auch Kapitel 8.5.1). Als Antagonist wurde beispielsweise DOTB (**12**) identifiziert [5], und das 2C-Analog 2C-TBU (**13**) bewirkte im Menschen Müdigkeit (siehe auch Kapitel 8.5.3). Gegenwärtig werden verschiedene Substanzen vom Nicht-Phenethylamintyp mit Erfolgsaussichten zur Behandlung von Schlafstörungen klinisch geprüft [6, 7]. Es sind dies 5-HT_{2A}-Antagonisten oder inverse Agonisten, welche die Schlafarchitektur regulieren. Es ist denkbar, dass 2C-G Derivate mit sterisch anspruchsvolleren Gruppen bereits einen antagonistischen Charakter aufweisen. Den Erfahrungsberichten zufolge wurde teils erwähnt, dass der Schlaf nach einigen Stunden des Experiments gut war; bei dem Benzonorbornan 2C-G-5 (**10**) trat gelegentlich Müdigkeit auf, und Einschlafen gelang ohne Probleme [4].



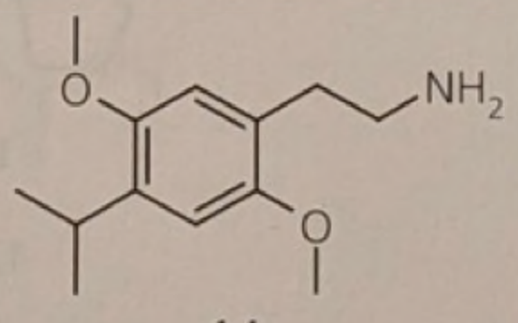
12

2C-TBU



13

DOTB



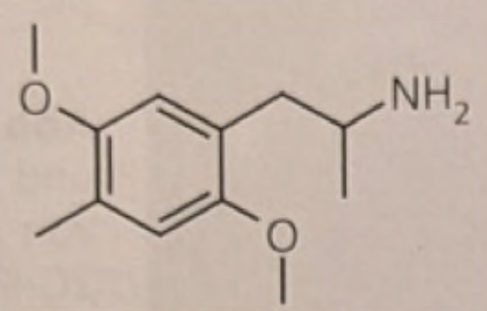
14

2C-IP

Die Substanz 2C-IP (**14**) ist eine im Menschen psychedelisch wirksame Substanz (8–25mg; siehe Kapitel 8.5.3) und trägt strukturell betrachtet in der 4-Position eine mit dem 4-Substituenten von 2C-G-5 (**10**) verwandtere Gruppe (Isopropyl); in 2C-IP (**14**) ist der 4-Substituent jedoch relativ frei drehbar, was in **10** durch das rigide Gebilde nicht möglich ist (Abb. 4). Es scheint, dass kleine sterische Unterschiede wie im Falle von 2C-TBU (**13**) durch die zusätzliche Me-Gruppe im Vergleich zu 2C-IP (**14**) einen kritischen Parameter darstellen und deshalb 2C-TBU (**13**) im Vergleich zu 2C-IP (**14**) und 2C-G-5 (**10**) nur müde machte.

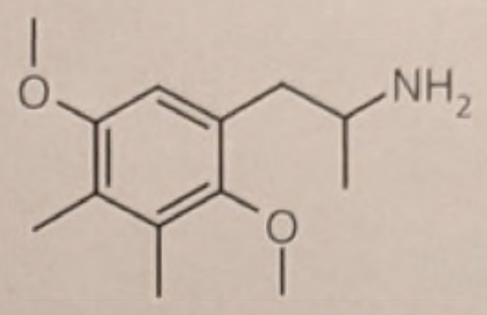
Derivate mit einer Methylgruppe in α-Position zum Stickstoff wurden ebenfalls untersucht, sie gehören zu den GANESHA-Verbindungen, kurz G [4]. Betrachtet man die einfachste Verbindung GANESHA (**15**), so fällt beim Vergleich mit der verwandten Substanz

DOM (**16**, siehe Kapitel 8.5.4) auf, dass **15** im Menschen deutlich weniger potent ist (3–10mg vs. 20–32mg). Dies steht im Kontrast zu den Beobachtungen bei den 2C-Verbindungen, wo das Einführen eines zusätzlichen 3-Substituenten zu einer leichten Dosissteigerung und einer deutlichen Wirkungsverlängerung führte (**6** *vs.* **7**). Die Wirkzeit von GANESHA (**15**) ist jedoch im Vergleich zu DOM (**16**) immer noch leicht gesteigert (18–24h *vs.* 14–20h).



16; DOM

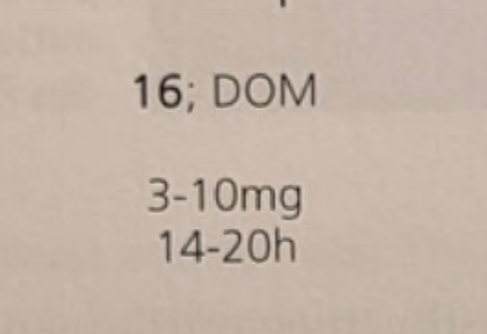
3-10mg
14-20h



15; GANESHA

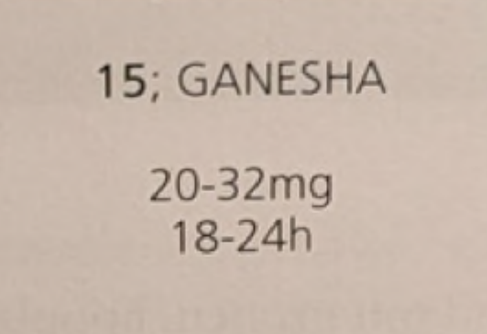
20-32mg
18-24h

Auch bei den Substanzen G-3 (**17**) und G-5 (**18**) konnte durch die α-Me-Gruppe im Vergleich zu ihren Phenethylamin-Kontrahenten 2C-G-3 (**8**) und 2C-G-5 (**10**) keine Wirkungsverstärkung beobachtet werden (Tabelle 1): G-3 (**17**) ist zwar eventuell etwas potenter, jedoch deutlich kürzer wirksam als das Phenethylaminderivat 2C-G-3 (**8**)! Und G-5 (**18**) ist etwas weniger potent und wirkt weniger lang als 2C-G-5 (**10**).

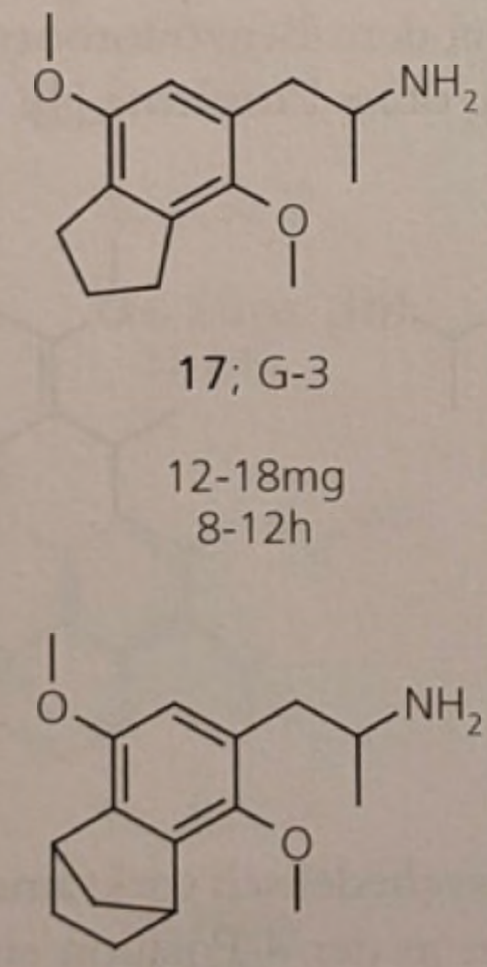


17; G-3

12-18mg
8-12h

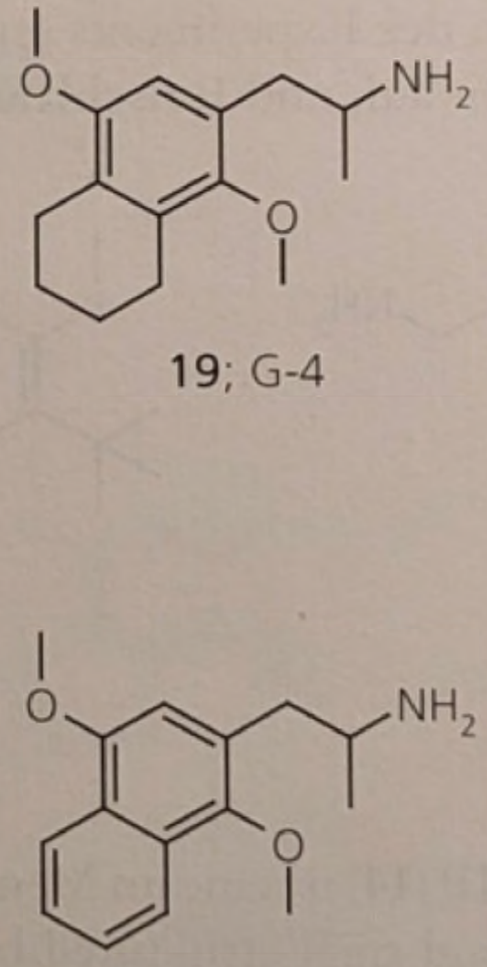


19; G-4



18; G-5

14-20mg
16-30h



20; G-N

Diese Betrachtungen sind interessant, da eine α-Methylgruppe in der 2,4,5-Serie bis anhin nahezu immer eine deutliche Steigerung der Potenz und der Wirkdauer bewirkt (siehe Kapitel 8.5.15). In der 3,4,5-Serie jedoch sind diese beiden Effekte viel weniger ausgeprägt (siehe Kapitel 8.4.10). Hier scheint also zum ersten Mal überhaupt ein 2C-Derivat (zumindest 2C-

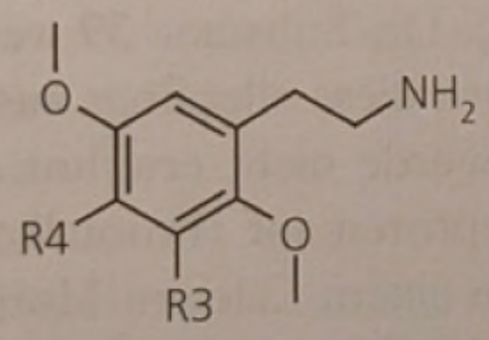
G-5; **10**) leicht potenter zu sein und länger zu wirken als sein 3C-Derivat (siehe auch Tabelle 1). Als Hinweis sei vermerkt, dass sich auch ähnliche Beobachtungen zur Dosisäquivalenz beim 2C/3C-Paar 2C-IP (**14**) und DOIP zumindest aus ersten Untersuchungen abzuzeichnen beginnen (zu diesem Spezialfall siehe Kapitel 8.5.3 und 8.5.4)

Die existierenden Erfahrungsberichte [4] über die G-Derivate erwähnten das Phänomen des leichten Erlangen von Schlaf nicht (vgl. 2C-G Derivate).

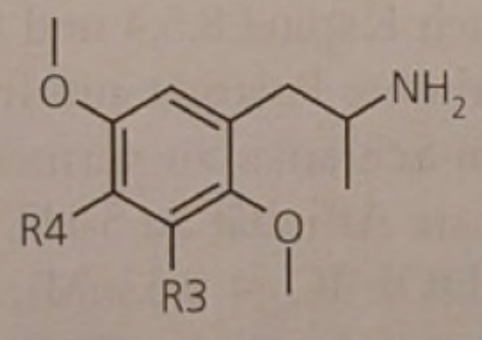
Die Substanz G-5 (**18**; theoretisch vier Stereoisomere) wurde in einem Artikel über die Fähigkeit zur Freisetzung von synaptosomalem Dopamin und Serotonin erwähnt; es vermochte keines der beiden Monoamine freizusetzen [10]. Zurzeit sind von den 2C-G- oder G-Verbindungen keine Affinitätswerte zu den 5-HT_{2A}-Rezeptoren bekannt.

Es gibt bis anhin nur eine kleine Reihe von 2C-G- und G-Verbindungen. Es wäre denkbar, dass diese Analogisierung, das Einführen von einer Gruppe in die 3-Position von aktiven 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen, im Prinzip auf eine ungeheure Anzahl von Verbindungen angewendet werden könnte. Die folgenden Erläuterungen sollen dies veranschaulichen. Beispielsweise kann ausgehend von 2C-E (**21**) theoretisch die Verbindung 2C-G-12 (**22**) erhalten werden [4]. Das Positionsisomer 2C-G-21 (**23**) erhielte man durch Einführung einer 3-Et-Gruppe in 2C-D (**7**) [4]. Die 3C- respektive Amphetaminanaloga würden G-12 und G-21 heißen. In all diesen Substanzen benennt das Zahlenpaar die Kettenlänge der 3- und 4-Position.

Tabelle 1. Vergleich verschiedener 3,4-disubstituierter 2,5-Dimethoxyphenylethylamine (2C-G-Derivate) und 2,5-Dimethoxyphenylisopropylamine (G-Derivate) bezüglich ihrer Humandosis und Wirkdauer im Menschen [4].



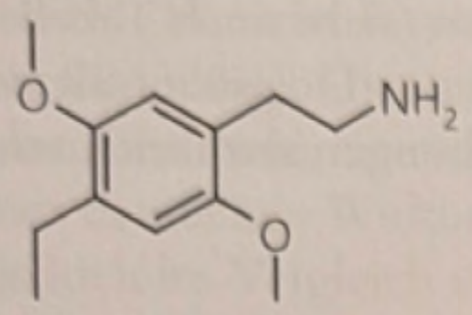
2C-G Derivate



G Derivate

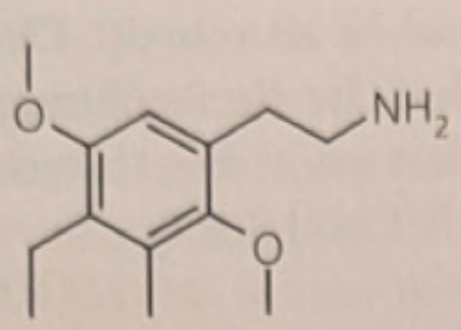
Nr.	Name	3,4-Substituenten	Humandosis	Wirkdauer
6	2C-G	3,4-Dimethyl	20-35mg	18-30h
15	G	3,4-Dimethyl	20-32mg	18-24h
8	2C-G-3	3,4-Trimethylen	16-25mg	12-24h
17	G-3	3,4-Trimethylen	12-18mg	8-12h
9	2C-G-4	3,4-Tetramethylen	nb[a)]	nb
19	G-4	3,4-Tetramethylen	nb	nb
10	2C-G-5	„norbornyl"	10-16mg	32-48h
18	G-5	„norbornyl"	14-20mg	16-30h
11	2C-G-N	(butadienyl)[b)]	20-40mg	20-30h
20	G-N	(butadienyl)[b)]	nb	nb

a) nicht bestimmt. b) die 3,4-Substituenten bilden mit dem Phenylring eine Naphthyleinheit.



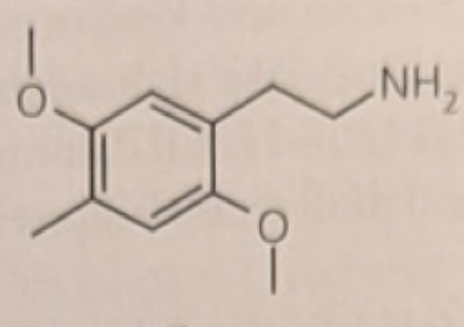
21

2C-E



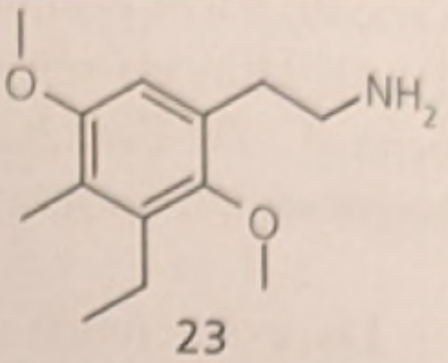
22

2C-G-12



7

2C-D

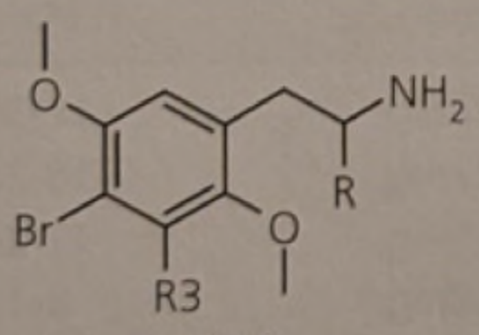


23

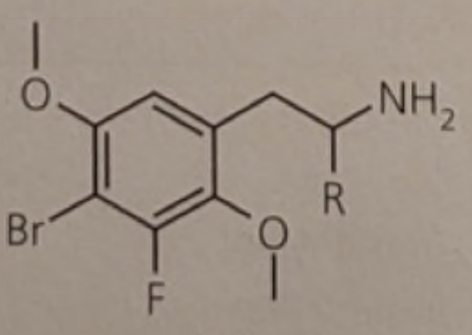
2C-G-21

Wie würde sich ein 3-Alkylrest in **24** auswirken und was geschähe, wenn ein 3-Fluor-Rest in **25** vorhanden wäre, ein Halogensubstituent in **26**, Alkylreste in **27**? Denkbar wären Heteroatome in den 3,4-Positionen (**28**-**32**), Fluoratome am 3,4-Ringsystem oder weitere Homocyclen (**34**-**35**) oder Bicyclen (**36**-**38**); der Phantasie sind schier keine Grenzen gesetzt. In der Substanz 2C-G-N (**11**) oder G-N (**20**) könnten möglicherweise durch elektronenziehende oder -stoßende Substituenten am zweiten Aromaten die Wirkungen ebenfalls modifiziert werden [4].

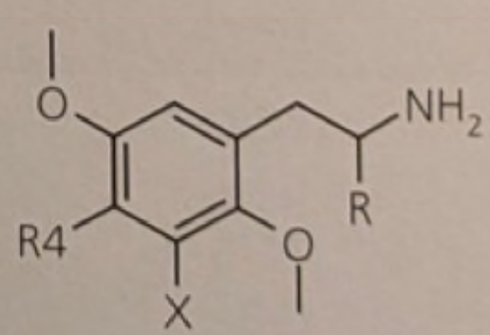
Die Substanz **39** ist eine GANESHA-ähnliche Substanz und wurde im Jahre 2004 von der Firma *Alcon* zur Behandlung von Grünem Star (Glaukoma) patentiert [11]. Nebst vielen neurologischen Prozessen (siehe Kapitel 8.5.1) steuern die 5-HT_2-Rezeptoren auch die Regulierung des intraokularen Drucks (engl. IOP). Es sind vor kurzem diverse Versuche gestartet worden, 5-HT_2-Liganden zu finden, um effektiv Glaukoma bekämpfen zu können. Dabei nutzten die Forscher das Konzept, bereits bekannten 5-HT_2-Liganden des Phenylalkylamintyps eine ausreichende Hydrophilie zuzuweisen, so dass die Verbindungen dadurch nicht mehr ZNS-gängig sind respektive die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr überwinden können (z.B. [11-16], siehe auch Kapitel 8.5.4 und 8.5.25). Die Substanz **39** weist durch ihre Etherstruktur eine leicht erhöhte Polarität auf. Inwiefern diese allerdings ausreicht um das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke zu vermeiden, wurde nicht erwähnt. Das (-)-Enantiomer von **39** wies die höchste Affinität zu 5-HT_2-Rezeptoren auf (Frontalkortex; IC_{50}= 0.87nM; Referenzverbindung DOI: IC_{50}= 0.33nM), und in einem Calcium-Mobilisierungsassay wurde die funktionelle Potenz bestimmt (EC_{50}= 39nM; E_{max}= 55%; Referenzverbindung DOI: EC_{50}= 30.2nM; E_{max}= 31%)[11].



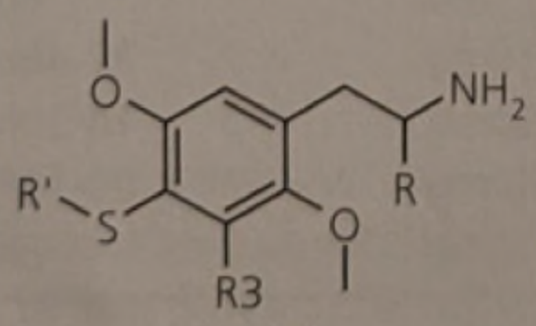
24



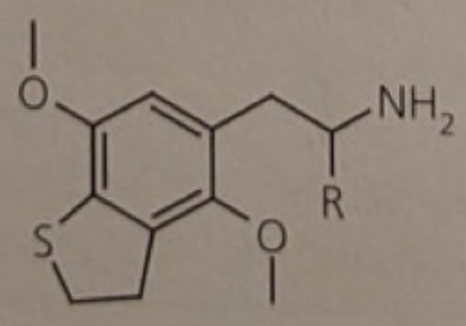
25



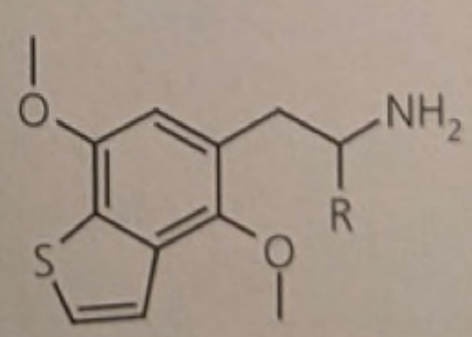
26



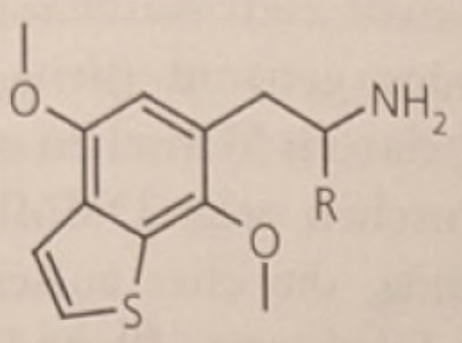
27



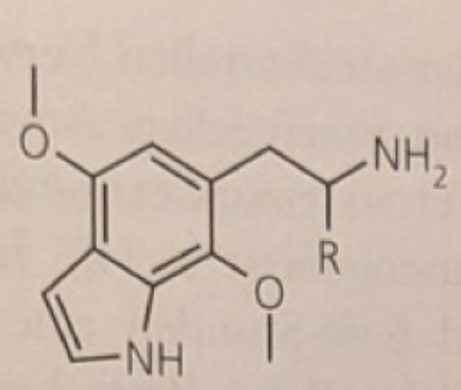
28



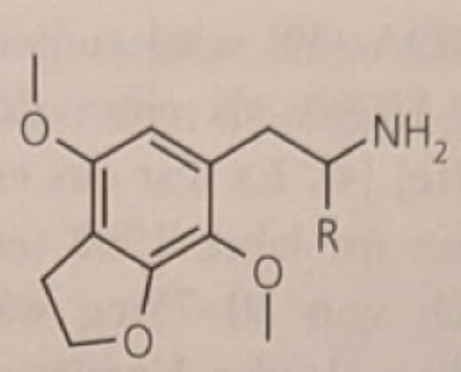
29



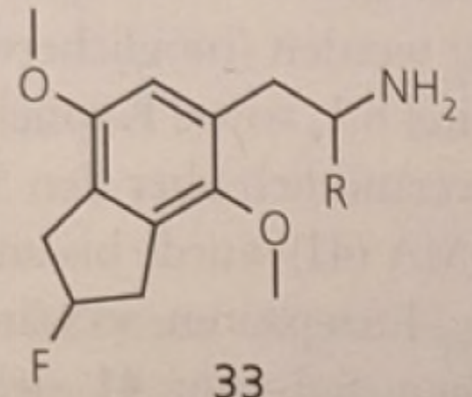
30



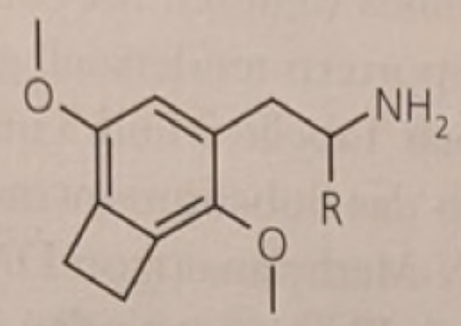
31



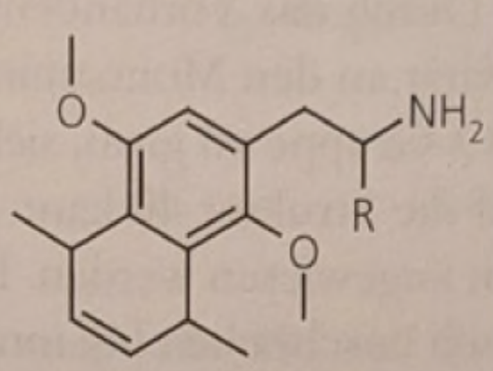
32



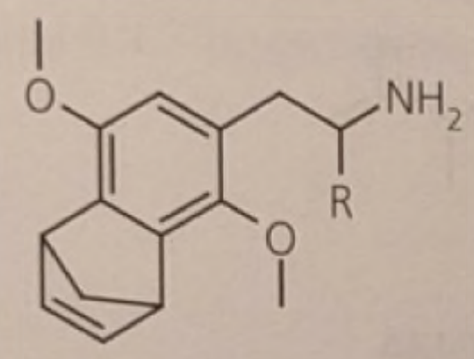
33



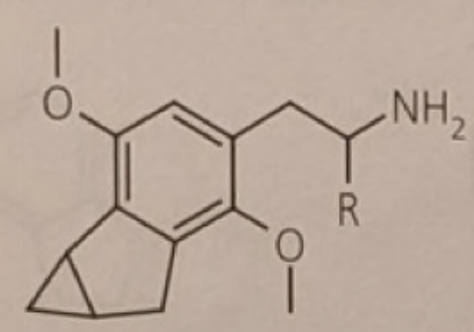
34



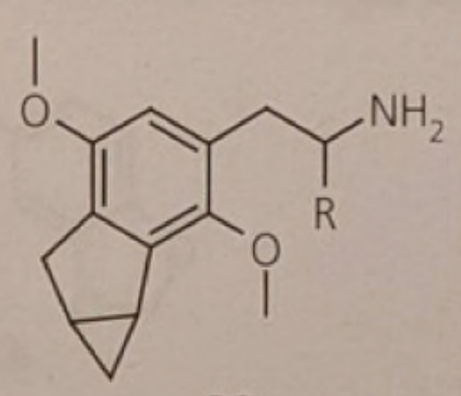
35



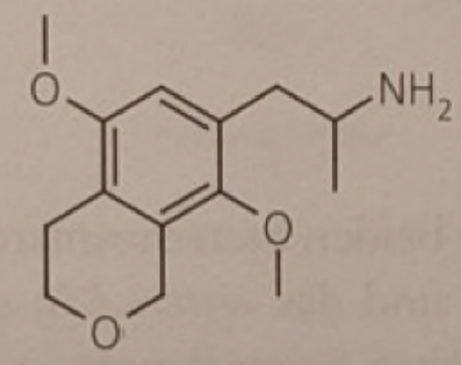
36



37

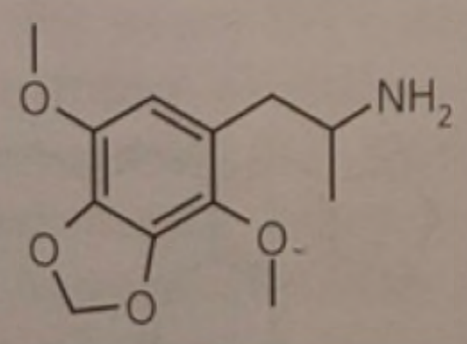


38



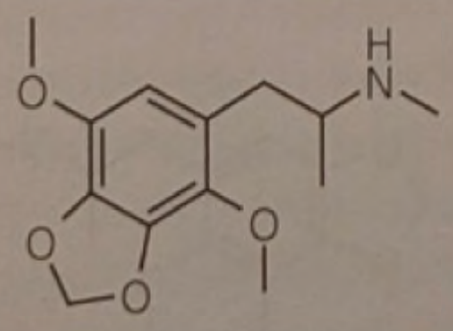
39

Hält man weiter Ausschau nach Derivaten mit Substituenten in der 3,4-Position und einer 2,5-Dimethoxysubstitution, so findet man die Substanzen DMMDA (**40**) und DMMDMA (**41**) [4, 17]. Sie sind strukturell eng verwandt mit dem Naturstoff Apiol (**42**). Er ist ein ätherisches Öl (Schmelzpunkt 30°C) und beispielsweise in Petersilie enthalten [18]. Es weist abortive und diuretische Eigenschaften auf (zusammengefasst in [18]).

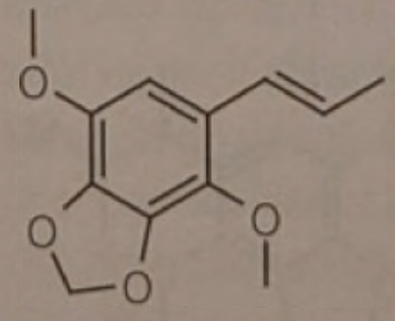


40; DMMDA

30-75mg
6-8h

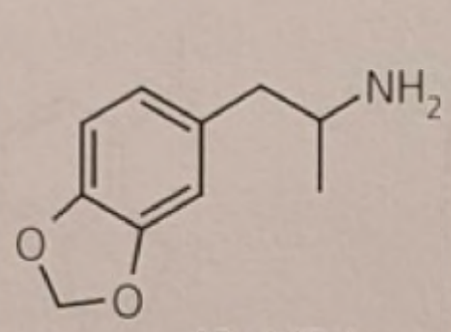


41; DMMDMA



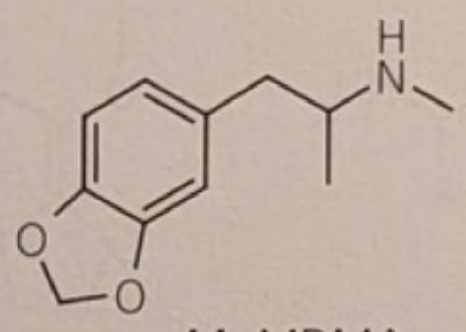
42; Apiol

DMMDA (**40**) wird aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zum Naturstoff Apiol (**42**) von *Shulgin* als eines der zehn essenziellen Amphetamine genannt (siehe Exkurs Naturstoffe) [4]. Es war das erste Tetraoxyamphetaminderivat, das im Menschen erforscht wurde, dies im Jahre 1962 (zusammengefasst in [4]). Im Menschen zeigt DMMDA (**40**) im Bereich von 30–75mg während 6–8 Stunden eine Wirkung, die eher aufseiten der Psychedelika als der Entaktogene liegt. Beim Betrachten der Strukturen **40** und **41** fällt die Verwandtschaft zu den Entaktogenen MDA (**43**) und MDMA (**44**) auf (siehe Kapitel 7.5.5.1). Durch das Vorhandensein eines weiteren MeO-Substituenten in MDA (**43**) könnte die Aktivität an den Monoamintransportern tendenziell gesenkt werden (möglicherweise ist eine MeO-Gruppe zu groß, siehe auch Tabelle 2 und 3 im Kapitel 8.1, sowie Kapitel 8.5.23) [10], und die Struktur **40** kann durch das Substitutionsmuster vermutlich eher den 5-HT_{2A}-Liganden zugewiesen werden. Das *N*-Methylanalogon DMMDMA (**41**) wurde bis anhin nur synthetisch beschrieben [4]; interagiert **40** primär mit den 5-HT_{2A}-Rezeptoren, so wäre durch die *N*-Methylierung wohl von einem Wirkungsverlust auszugehen (Substanz **41**, siehe auch Kapitel 8.5.26).



43; MDA

80-160mg
8-12h

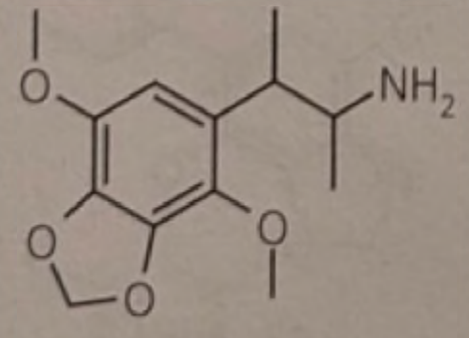


44; MDMA

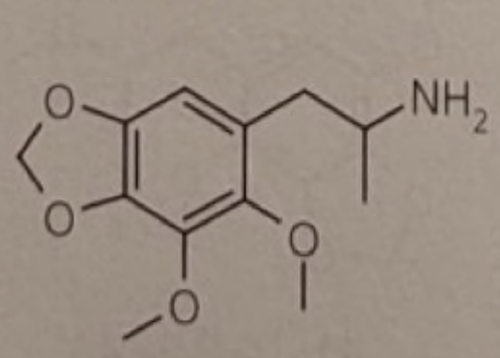
80-150mg
4-6h

Von der Substanz **45** wurden die beiden Stereoisomerenpaare hergestellt; das *threo* (*trans*) Derivat erhielt den Namen S-1495, und das *erythro* (*cis*) den Namen S-1496 [4]. Das *threo*-Derivat zeigte bei 80mg einen möglichen Schwelleneffekt, und das *erythro*-Derivat wurde nur bis 10mg geprüft, wobei sich keine Effekte zeigten [4].

Das dem DMMDA (**40**) isomere Derivat DMMDA-2 (**46**) wurde bis anhin nur sehr spärlich untersucht, so dass die aktive Dosis (>28mg) noch nicht eindeutig identifiziert wurde [4, 17]. Es trägt die Substruktur des ätherischen Öls Dillapiol (**47**), das in Dill-Öl enthalten ist [18], und somit ist DMMDA-2 (**46**) ebenfalls eines der sogenannten zehn essenziellen Amphetamine [4] (siehe Exkurs Naturstoffe). Für DMMDA-2 (**46**) wurde die Aktivität an den Monoamintransportern (5-HT, DA) geprüft; es vermochte die Monoamine kaum freizusetzen [10].

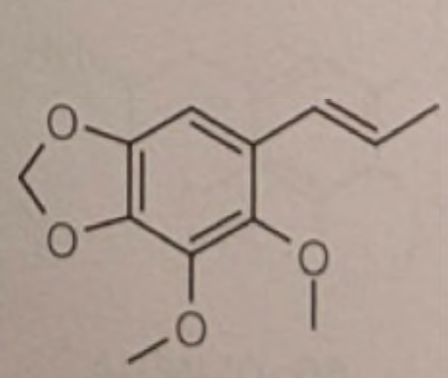


45



46

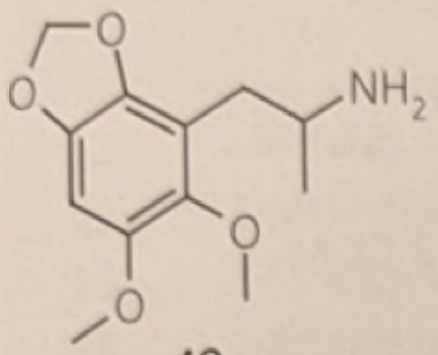
DMMDA-2



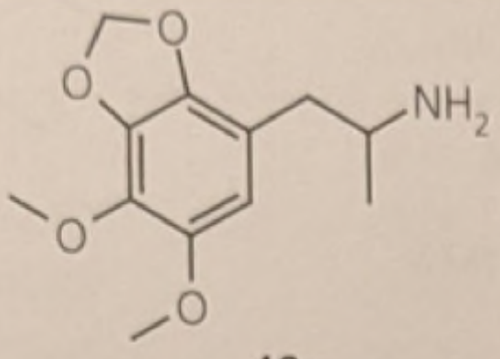
47

Dillapiol

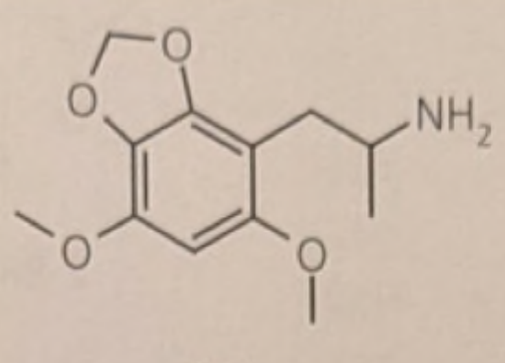
Theoretisch existieren vier weitere Dimethoxy-methylendioxyamphetamine (DMMDAs; Strukturen **48**-**51**), diese wurden bis anhin nicht beschrieben. Von allen DMMDA-Derivaten wären theoretisch auch die 2C-Analoga denkbar.



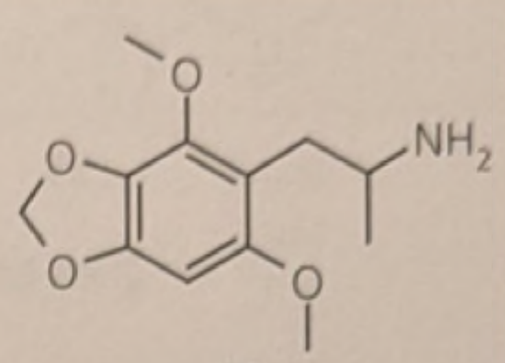
48



49

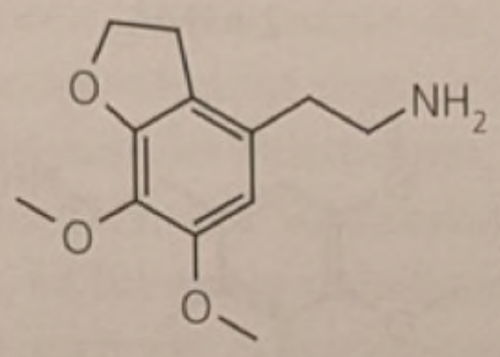


50



51

Die Substanz Hemi-Flyscalin (**52**) ist strukturell verwandt mit **49**; sie diente zur Evaluierung des Bindungsmodus von Mescalinderivaten [19] (die eine 3,4,5-Trisubstitution tragen). Da es als rigides Mescalinanalogon hergestellt wurde, sind die biologischen Daten im Kapitel 8.4.7 besprochen.

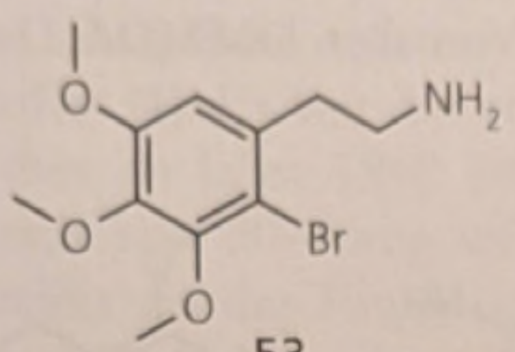


52

Hemi-Flyscalin

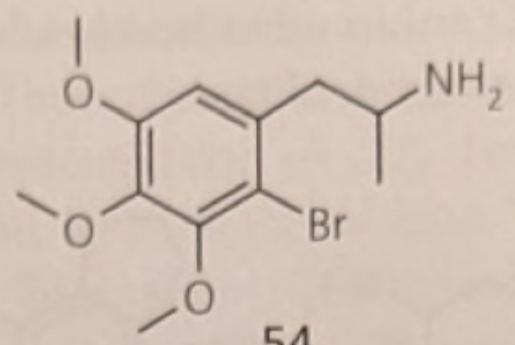
Wie bereits bei der Substanz TA (**3**) am Anfang des Kapitels angesprochen, kann theoretisch nicht nur in die 2,4,5-Derivate, sondern auch in 3,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine ein zusätzlicher Substituent mit Hoffnung auf biologisch aktive Substanzen eingeführt werden. Eine wenig erforschte Substanz ist 2-Bromomescalin (2-BR-M; **53**). Sie wurde erstmals 1972 als synthetisches Intermediat beschrieben [20]. In LSD-trainierten Ratten vermochte 2-Bromomescalin (**53**; ED_{50}= 6.63µmol/kg) potenter zu substituieren als Mescalin (**2**; ED_{50}= 33.5µmol/kg) [21]. Über die Wirkung im Menschen wurde bis anhin nichts publiziert. Das 2-Bromanalogon 2-BR-TMA (**54**) scheint im Menschen nur unwesentlich schwächer zu sein als TMA (**4**), auch ist es im Vergleich aktiver in der Veränderung der optischen Wahrnehmung, und es wurden weniger physische Nebenwirkungen beobachtet [22]. Das Chlorderivat 2-CL-M (**55**) wurde 1977 vermeintlich bei der Isolation von Mescalin (**2**) aus dem Kaktus *Echinopsis* (früher *Trichocereus*) *peruvianus* detektiert, jedoch handelte es sich dabei um einen Extraktionsartefakt [23]. Dafür verantwortlich gemacht wurde das Chloroform, das offenbar in bedeutender Menge eine Chlorierung von Mescalin (**2**) hervorbrachte. Dies wurde von den Autoren schließlich durch gezielte Synthese von 2-CL-M (**55**) und anschließenden Vergleich mit dem bei der Isolation (durch die chloroformbedingte Chlorierung) erhaltenen Derivat bestätigt.

Das radioaktive ^{131}I 2-I-M (**56**) wurde synthetisch beschrieben und sollte zur Gehirnkartierung (*Brain Mapping*, Magnetresonanztomografie, MRT) dienen [24]. Die beiden Iodderivate **57** und **58** wurden zwecks ^{13}C-NMR-Studien hergestellt [25].



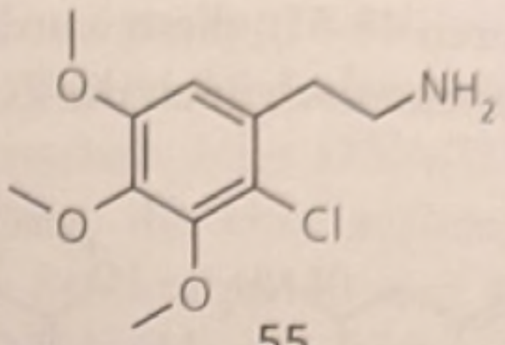
53

2-BR-M



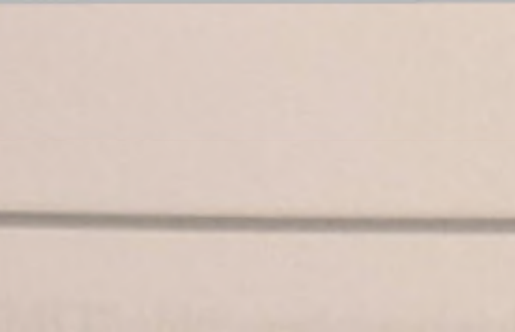
54

2-BR-TMA



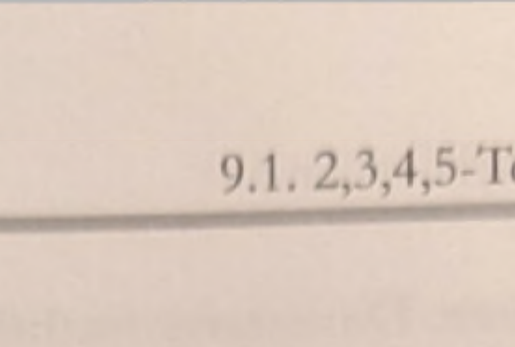
55

2-CL-M



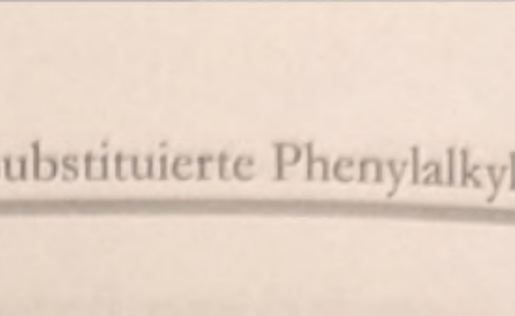
56

2-I-M

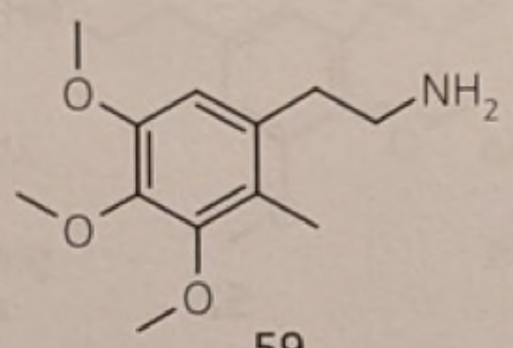


57

2-I-TMA



58



59

2-Me-M

Die Gruppe von *Nichols* untersuchte eingehender die Effekte von Arylsubstituenten in Mescalin (**2**) auf die Affinitäten zu 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren [26, 27]. Untersucht wurden die Derivate 2-Me-M (2-Methylmescalin; **59**), 2-CL-M (2-Chloromescalin; **55**), 2-BR-M (2-Bromomescalin, **53**) und 2-I-M (2-Iodomescalin; **56**) sowie auch disubstituierte Mescalinanaloge (siehe Tabelle 1 im Kapitel 10.1).

Es zeichnete sich ab, dass das Einführen eines 2-Substituenten eine Erhöhung der Affinitäten im Vergleich zu Mescalin (**2**) bewirkt, und mit zunehmender Größe des 2-Substituenten die Affinitäten an allen drei untersuchten Serotoninrezeptor-Subtypen zunehmen (Tabelle 2).

Es ist interessant, dass die in der Tabelle 2 gezeigten tetrasubstituierten Derivate nennenswerte Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor zeigen. Dies ist insofern außergewöhnlich, da für Phenylalkylamine bis anhin keine Affinitäten zu dieser Bindungsstelle beobachtet wurden [27]. Hohe Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor sind von den Tryptaminen und beispielsweise LSD (K_i= 1.1nM [26]) bekannt.

Die Zunahme der Affinitäten an den drei 5-HT-Rezeptoren könnte einerseits mit erhöhter Lipophilie (siehe auch Kapitel 8.5.19.), andererseits auch mit einer sterischen Repulsion einhergehen. Möglicherweise wird durch die zunehmende Größe des 2-Substituenten die Aminoethylseitenkette in eine günstigere Konformation gezwungen, was die Bindung an den Rezeptor verbessert. Es ist auch denkbar, dass die benachbarte 3-MeO-Gruppe der

Tabelle 2. Affinitäten zu den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren von Mescalin und 2-substituierten Analoga. K_i-Werte in nM [27].

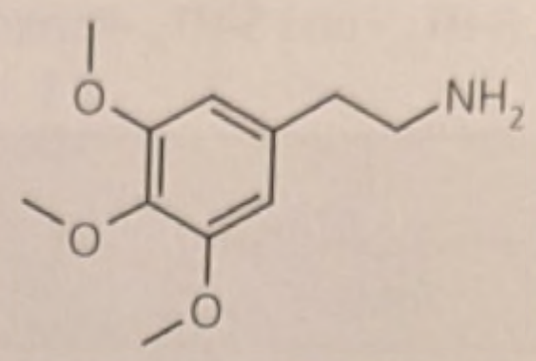
Nr.	Name	5-HT_{1A} K_i [^{3}H]8-OH-DPAT (nM)	5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)
2	Mescalin	2974	4568	7752
59	2-Methylmescalin	525	1640	1094
55	2-Chloromescalin	465	826	726
53	2-Bromomescalin	215	513	379
56	2-Iodomescalin	190	376	240

2-substituierten Mescalinderivate *out of plane* gezwungen wird, wogegen in Mescalin (**2**) die MeO-Gruppen vermutlich *in plane* liegen. Hinzuzufügen ist jedoch auch, dass die mescalinartigen Effekte in Ratten verloren gingen, wenn die 3- und/oder die 5-MeO-Gruppen von Mescalin (**2**) konformationell eingeschränkt wurden (in Dihydrofuranringe, siehe Kapitel 8.4.7), was durch mangelnde Fähigkeit der Substanzen, den Rezeptor zu aktivieren, erklärt wurde [19, 27]. Inwiefern der 2-Substituent der Substanzen **53**, **55**, **56** und **59** Einfluss auf die Aktivierung dieser Rezeptoren hat, ist bis anhin unbekannt.

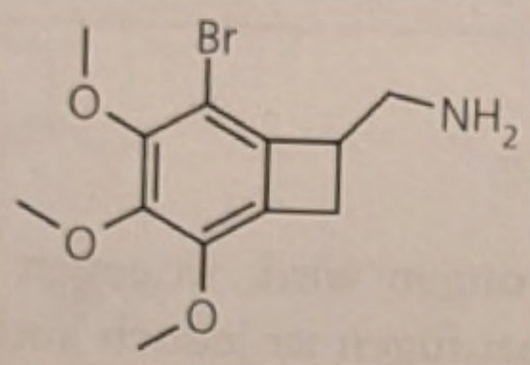
Eine Affinitätssteigerung kann auch mit Solvatisierungseffekten zu tun haben. Wenn lipophile Moleküle an einen Rezeptor binden, fällt die auftretende Desolvatisierungsenergie geringer aus (anders gesagt: wenn lipophile Liganden aus einer lipophilen Bindetasche Wasser verdrängen können, das in der Tasche gefangen ist, dann ist das aus energetischen Gründen günstig und kann zu höheren Affinitäten führen). Daher muss eine gesteigerte Affinität nicht zwangsläufig bedeuten, dass ein Ligand besser in den Rezeptor passt.

Die beiden Benzocycloalkenderivate Bromotomscalin (**60**) und Bromojimscalin (**61**) wurden ebenfalls durch die Gruppe von *Nichols* untersucht [27]; sie sind Bromoderivate von rigidisierten Mescalinanaloga (Tomscalin (**62**) und Jimscalin (**63**), siehe auch Kapitel 8.4.7). Bromotomscalin (**60**) zeigte hohe Affinitäten zu [^{125}I]DOI markierten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren und war jeweils rund 10-mal affiner als das bromfreie Tomscalin (**62**. K_i-Werte sind unter den Strukturen gegeben) [27]. Bromojimscalin (**61**) war etwas weniger affin zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Bindungsstellen, jedoch zeigte es zusammen mit Jimscalin (**63**) recht hohe Affinitäten zum [^{3}H]8-OH-DPAT markierten 5-HT_{1A}-Rezeptor [27]. Die bei den Substanzen **53**, **55**, **56** und **59** (Tabelle 2) beobachteten erhöhten 5-HT_{1A}-Rezeptoraffinitäten im Vergleich zu Mescalin (**2**) könnten von einer (durch sterische Repulsion bedingten) günstigeren Konformation der Ethylaminseitenkette herrühren; das zum 5-HT_{1A}-Rezeptor hochaffine Jimscalin (**63**) könnte durch seine konformationelle Einschränkung der Seitenkette diese günstige Bindungsorientierung aufweisen.

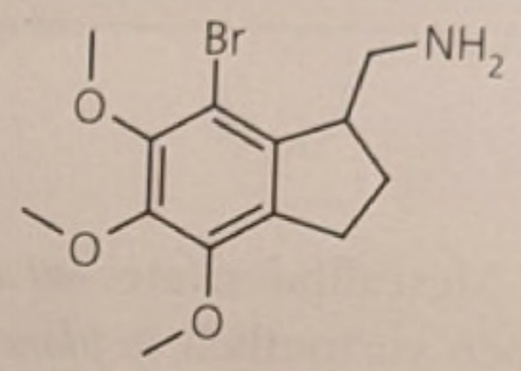
Wie sich ein *F*-Atom in der 2-Position von Mescalin (**2**) auswirkt, ist bis anhin nicht untersucht worden (Substanz 2-Fluoromescalin, 2-F-M; **64**). Diese und weitere Modifikationen ließen sich theoretisch an vielen Verbindungen des Kapitels 8.4 durchspielen.



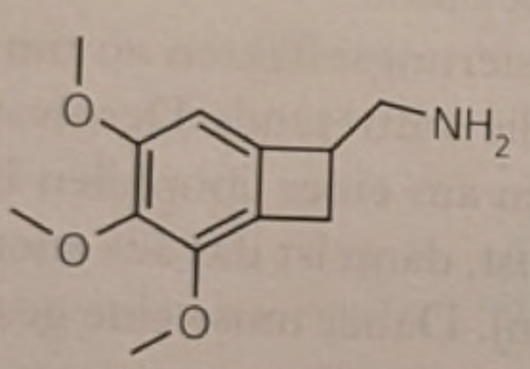
2 ; Mescalin
K_i 5-HT_{1A}: 2947nM ([^{3}H]8-OH-DPAT)
K_i 5-HT_{2A}: 361nM ([^{125}I]DOI)
K_i 5-HT_{2C}: 380nM ([^{125}I]DOI)



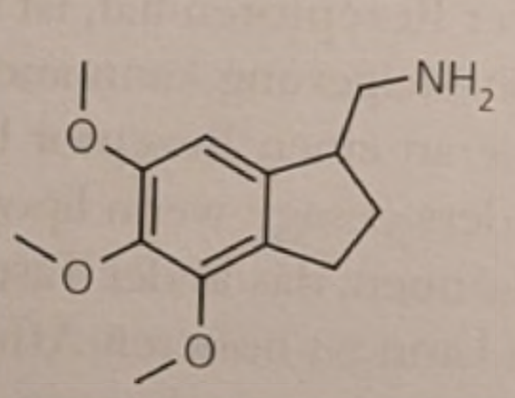
60 ; Bromotomscalin
K_i 5-HT_{1A}: nicht bestimmt
K_i 5-HT_{2A}: 9.4nM ([^{125}I]DOI)
K_i 5-HT_{2C}: 3.9nM ([^{125}I]DOI)



61 ; Bromojimscalin
K_i 5-HT_{1A}: 56nM ([^{3}H]8-OH-DPAT)
K_i 5-HT_{2A}: 77nM ([^{125}I]DOI)
K_i 5-HT_{2C}: 13.7nM ([^{125}I]DOI)

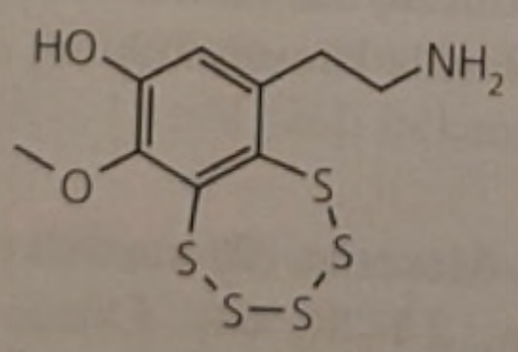


62 ; Tomscalin
K_i 5-HT_{1A}: 160nM ([^{3}H]8-OH-DPAT)
K_i 5-HT_{2A}: 111nM ([^{125}I]DOI)
K_i 5-HT_{2C}: 56nM ([^{125}I]DOI)

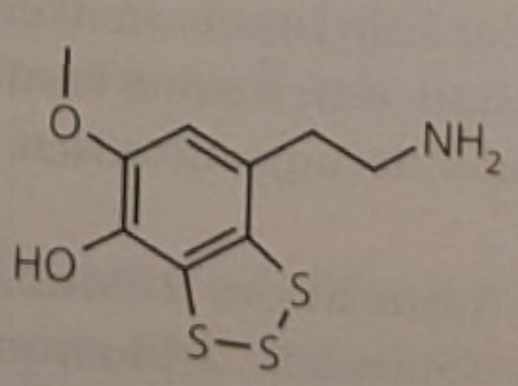


63 ; Jimscalin
K_i 5-HT_{1A}: 37nM ([^{3}H]8-OH-DPAT)
K_i 5-HT_{2A}: 127nM ([^{125}I]DOI)
K_i 5-HT_{2C}: 58nM ([^{125}I]DOI)

Die folgenden Oligosulfide stellen recht außergewöhnliche natürliche Phenethylamine mit teils interessanten pharmakologischen Wirkungen dar (siehe auch Exkurs Naturstoffe). Lissoclinotoxin A (**65**) wurde 1991 erstmals in der tropischen Seescheide *Lissoclinum perforatum* isoliert [28]. Ursprünglich wurde für Lissoclinotoxin A (**65**) die Struktur **66** vermutet [28], was jedoch später widerlegt wurde [29].



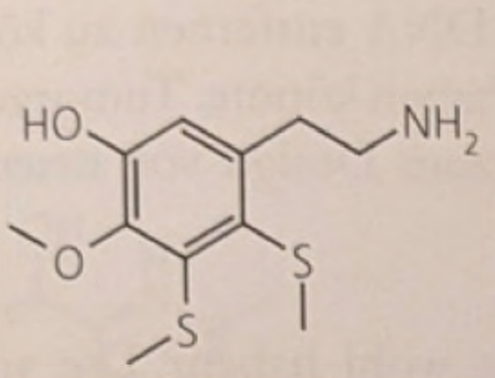
65



66

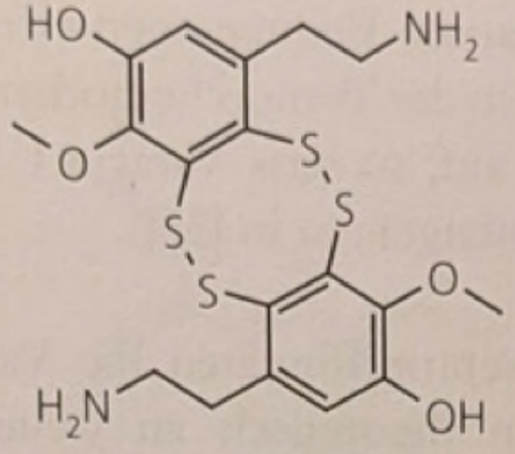
Lissoclinotoxin A

Nebst anderen Naturstoffen haben *Searle* und *Molinski* 1994 zwei weitere Naturstoffe, Lissoclinotoxin C (**67**) und Lissoclinotoxin D (**68**) sowie das bekannte Lissoclinotoxin A (**65**) aus der tropischen Seescheide *Lissoclinum sp.* am Great Barrier Reef isoliert [29]. Aufgrund der eingeschränkten Inversion des Benzopentathiepinrings beschreiben sie Lissoclinotoxin A (**65**) als chiral. Lissoclinotoxin A (**65**) und D (**68**) zeigen fungizide Wirkung gegen *Candida albicans*. Isolissoclinotoxin A (**69**) wurde synthetisch beschrieben [30].



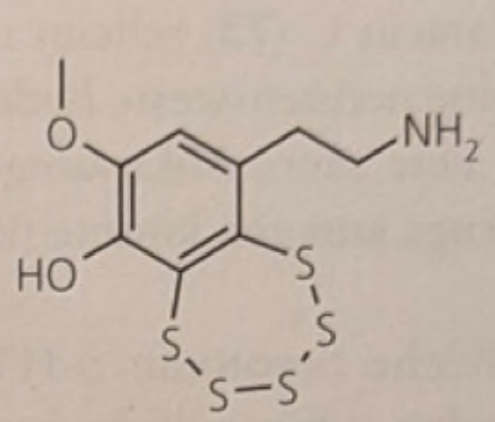
67

Lissoclinotoxin C



68

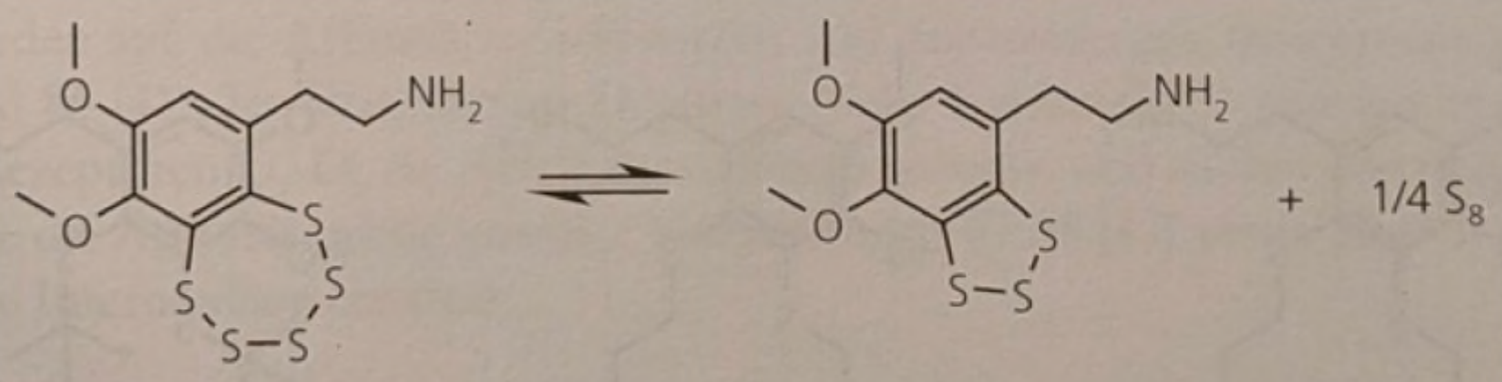
Lissoclinotoxin D



69

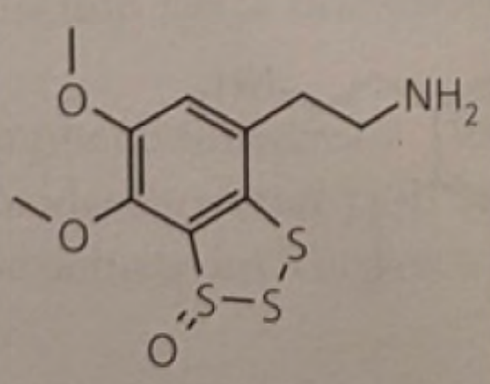
Isolissoclinotoxin A

Die strukturell eng verwandten Varacine wurden aus marinen sack- oder knollenförmigen wirbellosen Seescheiden (*Ascidiae* oder *Ascidiacea*) isoliert. Varacin (**70**) aus der Seescheide *Lissoclinum sp.* [31], und die Derivate Varacin A (**71**), Varacin B (**72**) und Varacin C (**73**) aus der Seescheide *Polycitor sp.* [32]. Die Synthese von Varacin (**70**) ist von *Ford* et al. beschrieben [30]. Varacin (**70**) und Varacin A (**71**) scheinen sich in der Anwesenheit von Schwefel (S_8) ineinander zu überführen [32]. Der Aspekt der Aufnahme und Wiederfreisetzung von Schwefel wird als mechanistisch und pharmakologisch interessant gewertet, so dass weitere Untersuchungen wünschenswert sind [33].



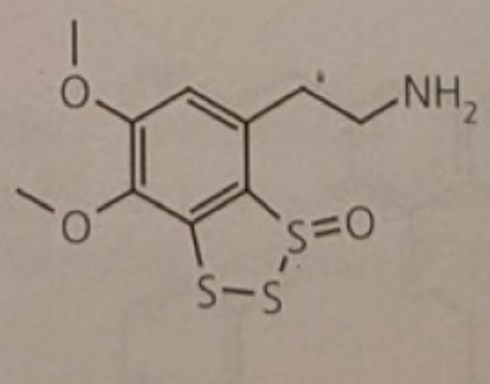
70 ⇌ **71** + 1/4 S_8

Varacin ⇌ Varacin A + 1/4 S_8



72

Varacin B



73

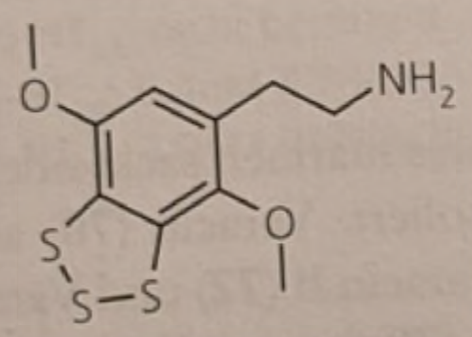
Varacin C

Varacin (**70**) besitzt stark fungizide und cytotoxische Eigenschaften, letztere vermutlich aufgrund der DNA-Schädigung [34]. Gegenüber der menschlichen Colonkrebs-Zelllinie HCT 116 ist es verglichen mit Fluoruracil 100-mal stärker aktiv [31]. Varacin A (**71**) besitzt eine deutlich schlechtere fungizide und antibakterielle Aktivität [32].

In Bezug auf die antikarzinogene/cytostatische Wirkung wird vermutet, dass Varacin (**70**) oxidierend und hoch elektrophil ist, so dass nucleophile Teile der DNA angegriffen werden, was einen detrimentalen Effekt auf das Überleben der Zelle hat [33].

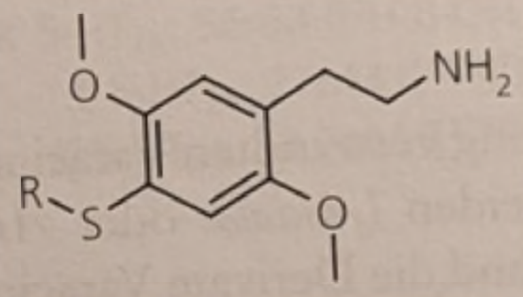
Varacin C (**73**) scheint unter sauren Bedingungen effizient DNA entfernen zu können, was eine nennenswerte Bedeutung in der Tumorchemotherapie haben könnte. Tumorgewebe weist eine saure Mikroumgebung auf, so dass Varacin C (**73**) zum Design von neuartigen Prodrugs anregen könnte (zusammengefasst in [35]).

Welche Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinitäten die Varacine wohl haben? Die vorhergehenden Oligosulfide inspirieren theoretisch zu weiteren Substanzen, so z.B. zu **74** (2C-GT-3); es ist eine Anlehnung an die in diesem Kapitel besprochenen 2C-G-Derivate sowie an die 2C-T-Verbindungen (**75**; siehe Kapitel 8.5.7). Siehe auch Kapitel 8.5.21.



74

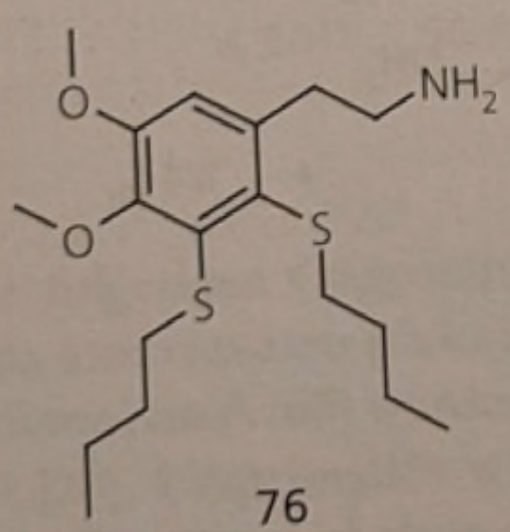
2C-GT-3



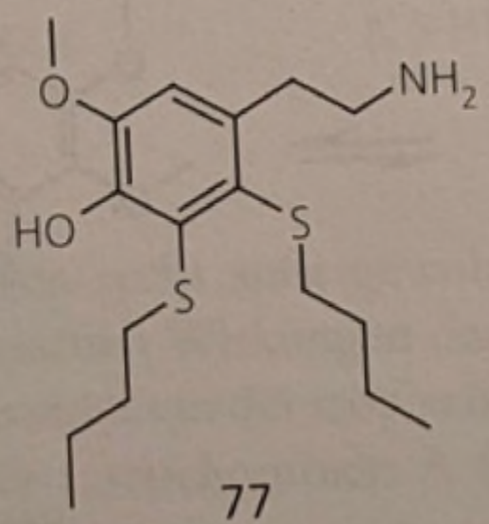
75

2C-T Derivate

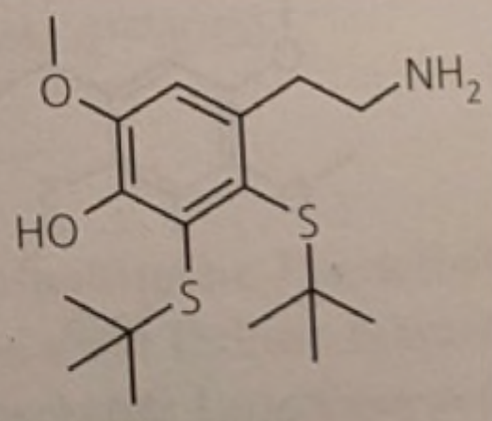
Die Thioderivate **76** [35], **77**-**79** [36] und **80** [29] sind synthetisch beschrieben.



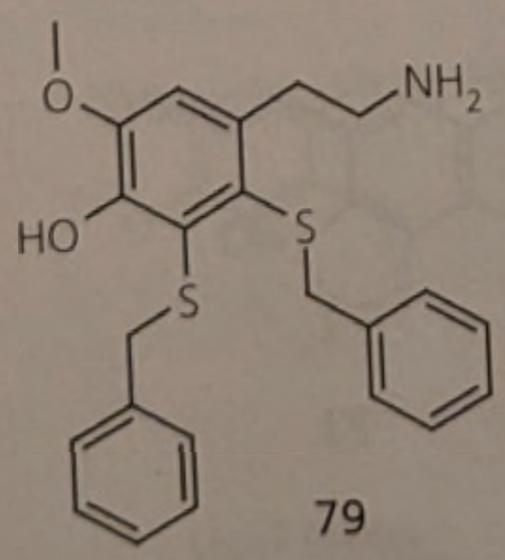
76



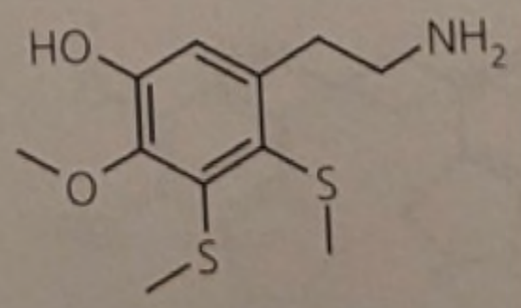
77



78

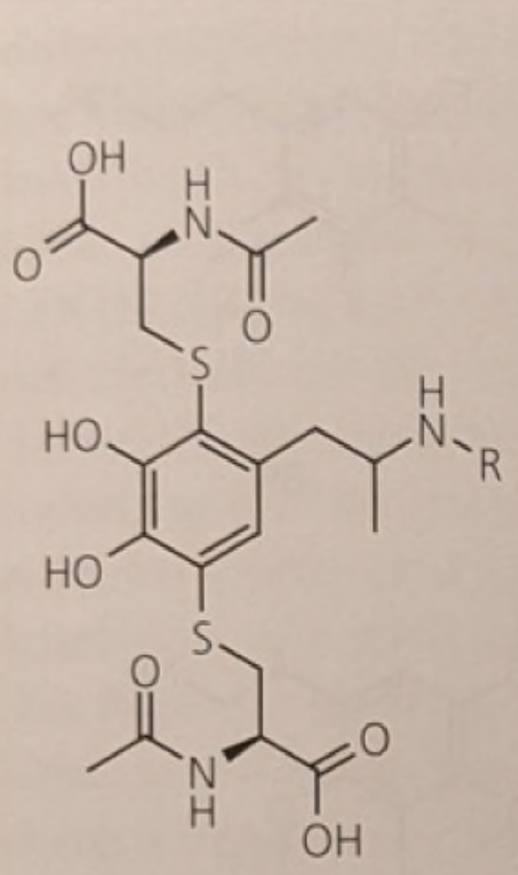


79

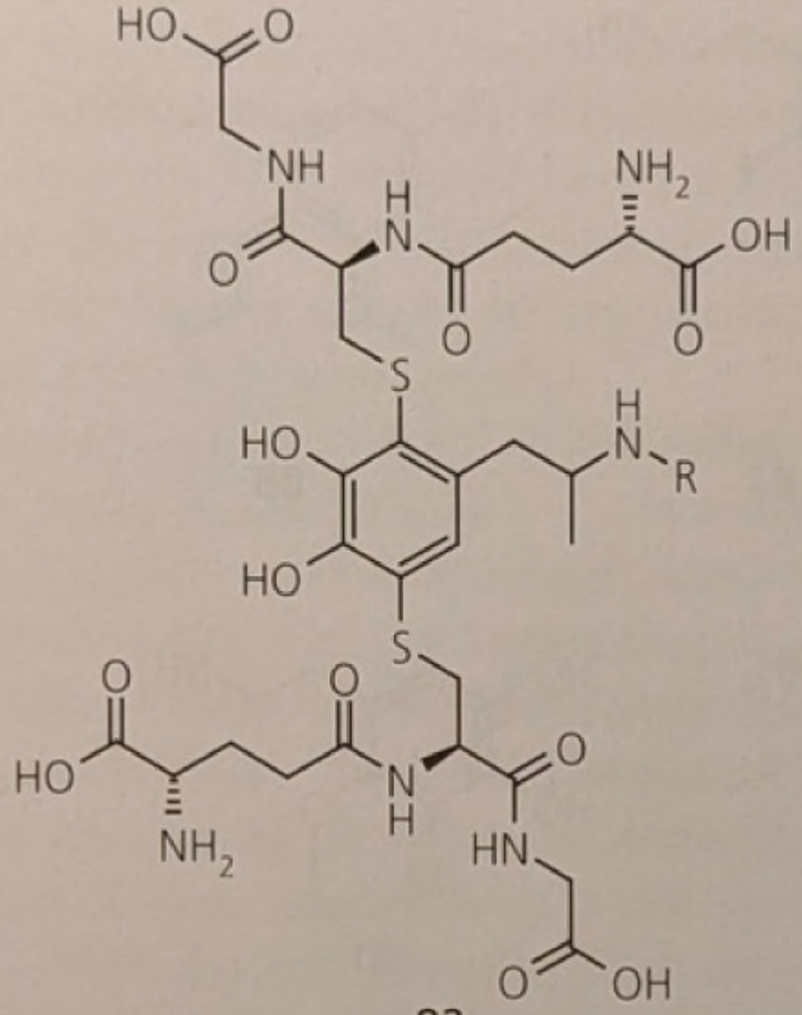


80

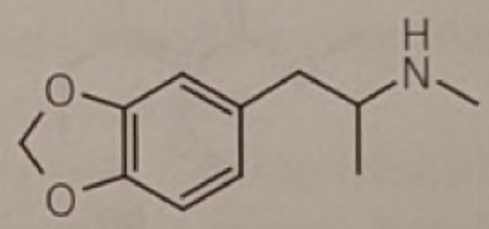
Das *N*-Acetylcysteinderivat **81** und das Glutathionaddukt **82** wurden als neurotoxische Metaboliten des Entaktogens MDMA (**44**) identifiziert (siehe auch Kapitel 7.5.6.3) [37-39]. Deren Synthese ist beispielsweise von *Felim* et al. beschrieben worden [40]. Wie im Naturstoff-Exkurs beschrieben, entstehen aus Dopamin oder Dopa endogen ganz ähnliche Derivate. Selbst wenn die Verbindungen als neurotoxisch beschrieben wurden, muss erst eingehend geprüft werden, ob die Derivate in den auftretenden Mengen im Vergleich zu den endogen vorkommenden Dopaderivaten toxikologisch relevant sind.



81



82



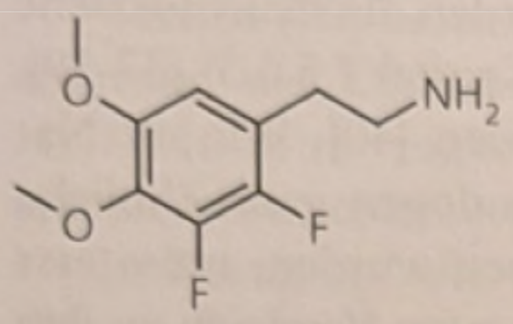
44

2,5-Bis(NACSyl)-N-Me-a-MeDA 2,5-Bis(GSyl)-N-Me-a-MeDA MDMA

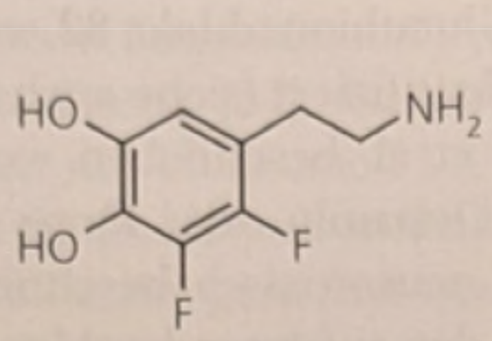
Die Fluorderivate **83**-**86** wurden synthetisch beschrieben [41]. Verschiedene Fluordopamine wurden auf die Affinität zu adrenergen und dopaminergen Rezeptoren geprüft, so auch **84** und **86** [41]. Im Vergleich zu Dopamin (siehe Kapitel 7.5.1) wurden an den dopaminergen Rezeptoren D_1-D_4 die Affinitäten deutlich gesenkt, und an den adrenergen Rezeptoren wurde die Affinität mäßig gesenkt. Verbindungen **87**-**88** [42] sowie **89** [43] wurden als synthetische Intermediate erwähnt.

Die Substanzen **90** [44], **91** [45], **92**-**93** [46], **94** [47] und **95** [48] wurden synthetisch beschrieben. Derivat **93** wurde auf die Inhibition der Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) geprüft [46]. Das Derivat **96** ist in [49] erwähnt, und die Synthese von Weberin (**97**) wurde von *Takahashi* und *Brossi* beschrieben [50].

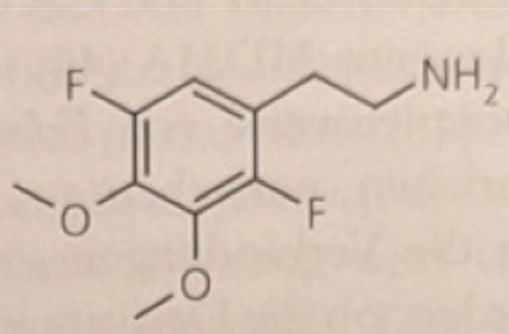
Die Amphetaminderivate **98** (synthetisches Intermediat [51]), **99** (geprüft als Monoaminoxidasehemmer [52]) und **100** (native Fluoreszenz, zur Evaluierung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung im Vergleich zu anderen Phenylalkylaminen [53]) wurden in der Literatur erwähnt.



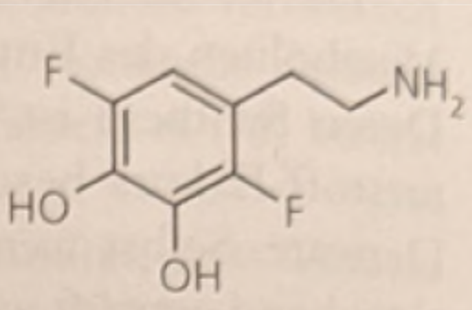
83



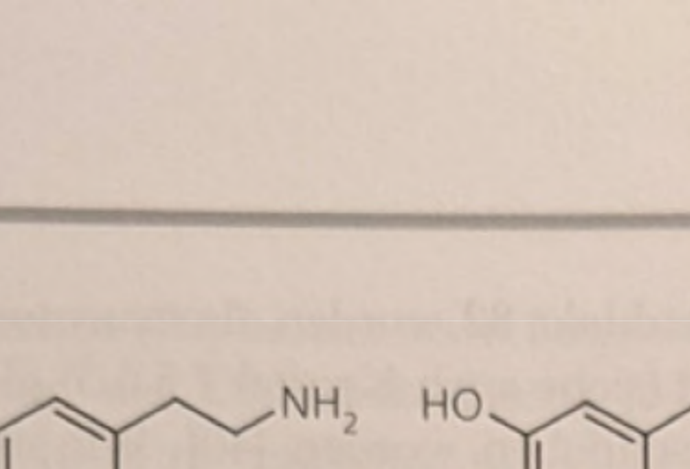
84



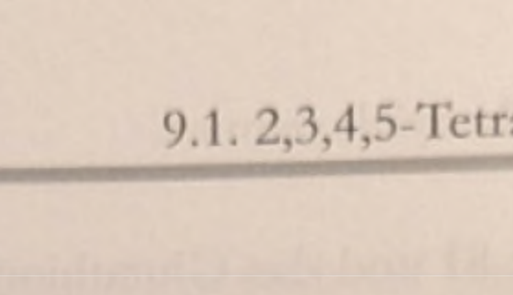
85



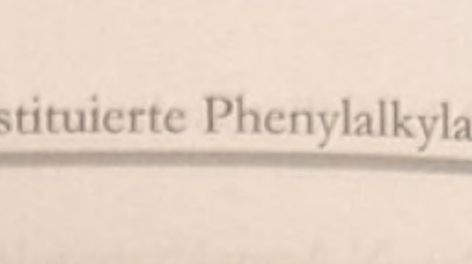
86



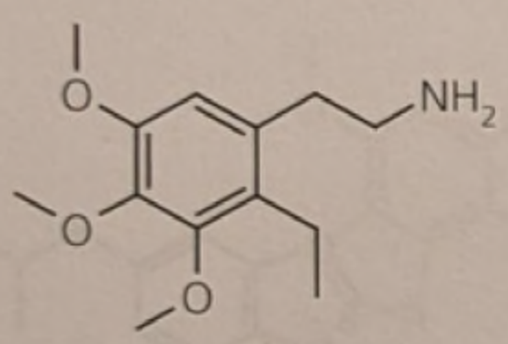
87



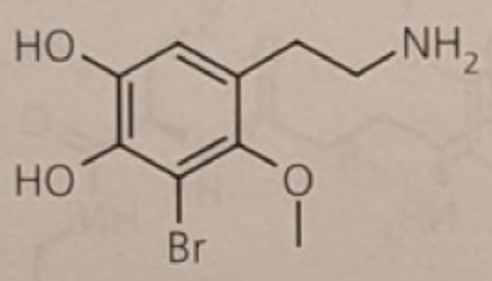
88



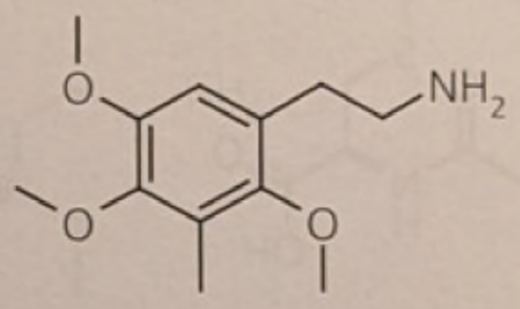
89



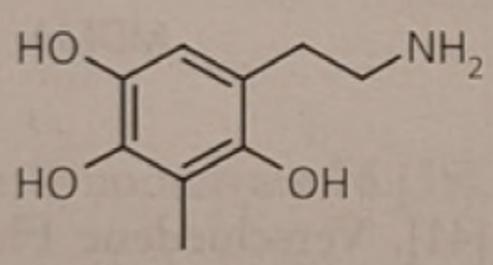
90



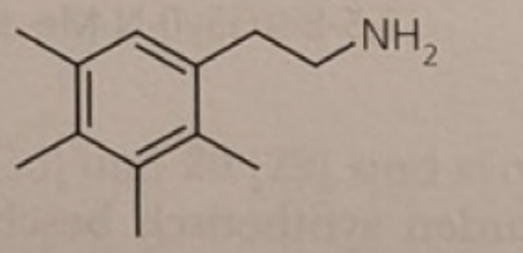
91



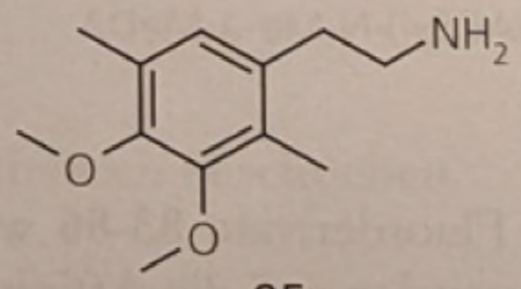
92



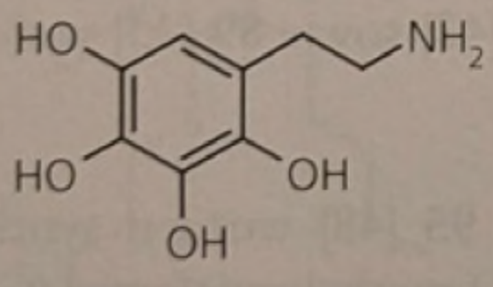
93



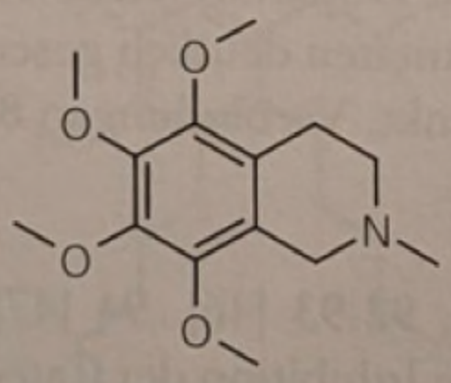
94



95

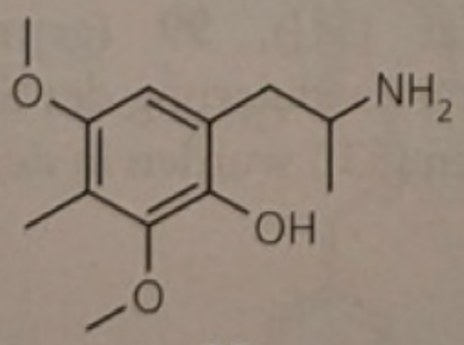


96

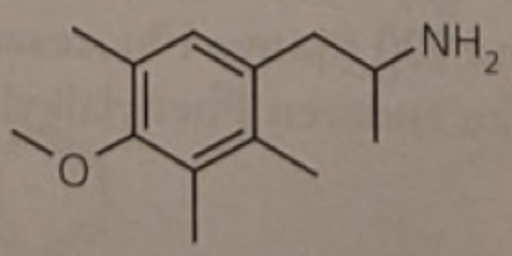


97

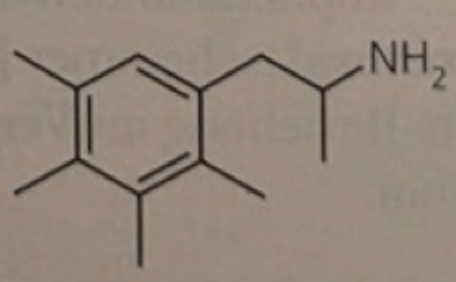
Weberin



98



99



100

Zusammenfassung

Es liegen bis anhin relativ wenig biologische Daten zu den 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen vor, was vermutlich auch in der etwas aufwendigeren Herstellung dieser Verbindungen liegen könnte.

Es wurde gezeigt, dass Substanzen aus dem Kapitel 8.5, die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine, durch Hinzufügen eines 3-Substituenten ihre Fähigkeit, psychoaktiv wirken zu können, nicht verlieren. Beispielsweise zeigte die Verbindung 2,5-Dimethoxy-3,4-dimethylphenethylamin (2C-G; **6**) gegenüber 2,5-Dimethoxy-4-methylphenethylamin (2C-D; **7**) eine leichte Steigerung der Humanpotenz, und die Wirkdauer wurde gar massiv gesteigert. Es kann durch das Vorhandensein der 3-Me-Gruppe von einer Erhöhung der metabolischen Stabilität ausgegangen werden. Bei dem direkten Amphetaminanalogon wurde ausgehend von DOM (**16**) hin zu G (**15**) eine Wirkungsabschwächung beobachtet, die Wirkdauer wurde jedoch ebenfalls erhöht, wenn auch nicht so ausgeprägt.

Innerhalb der wenig bekannten und psychedelisch wirksamen 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenylalkylamine zeichnete sich die Tendenz ab, dass – zum ersten Mal überhaupt – die 2C-Derivate im Schnitt etwa gleich potent wie ihre 3C-(Amphetamin)-Analoga und gleich lange wirksam sind, mit leichten Variationen. Mit der Verbindung 2C-G-5 (**10**) liegt vermutlich das bis anhin am längsten wirksame einfache Phenylalkylamin vor (32–48h!), und es ist dem 3C-Analogon G5 (**18**) damit gar überlegen (16–30h). Theoretisch wären hunderte neue Verbindungen möglich und die Strukturen **24**-**38** stellen nur einen Denkanstoß dar.

Auch durch Einführen eines 2-Aryl-Substituenten in eine psychoaktive 3,4,5-trisubstituierte Verbindung (siehe Kapitel 8.4) wie z. B. Mescalin (**2**) ist theoretisch eine riesige Anzahl an neuen Verbindungen denkbar. Bis anhin sind zu wenige Daten vorhanden, um Trends zur Wirkung im Menschen geben zu können. Hingegen konnte durch Bindungsstudien gezeigt werden, dass die Affinitäten zu den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren mit zunehmender Größe eines 2-Substituenten in Mescalin zunehmen (siehe Substanzen **53**, **55**, **56** und **59** in Tabelle 2). Welchen Einfluss der Substituent auf die Funktionalität an diesen Rezeptoren hat, ist bis anhin unbekannt. Erwähnenswert ist nicht nur die Zunahme der Affinitäten, sondern auch, dass mit den Substanzen **53**, **55**, **56** und **59** bedeutende Affinitäten (K_i ~200-500nM) am 5-HT_{1A}-Rezeptor erzielt wurden, was für Phenylalkylamine bisher nie der Fall war.

Das rigide Analog Bromotomscalin (**60**) erwies sich zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren als hochaffin (K_i < 10nM). Das analoge Bromojimscalin (**61**) zeigte etwas weniger Affinität, und am 5-HT_{1A}- Rezeptor band es relativ potent (K_i= 56nM).

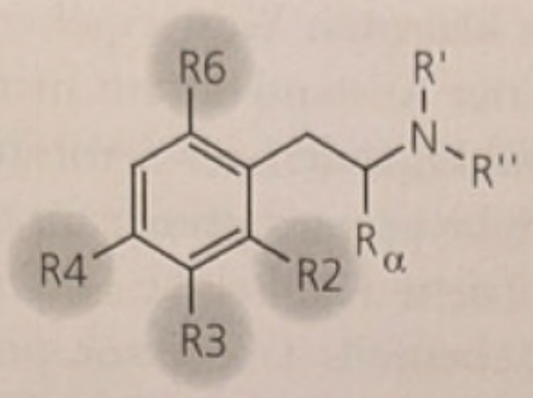
Eine wichtige und spannende Klasse stellen die Oligosulfide dar: Unter marinen Bedingungen lebende Seescheiden enthalten beispielsweise die Phenethylamine Lissoclinotoxine (**58**, **60**-**61**) oder Varacine (**53**-**56**). Diese tragen ebenfalls eine 2,3,4,5-Tetrasubstitution am Aromaten, und das Besondere an diesen Verbindungen sind die drei- oder fünffachen Schwefeleinheiten, die sich zwischen zwei Arylpositionen spannen. Mancher dieser Substanzen konnten teils bemerkenswert ausgeprägte fungizide und cytotoxische Wirkungen zugeschrieben werden, was sie für die Tumorbekämpfung attraktiv machen könnte; gegenüber einer menschlichen Colonkrebs-Zelllinie war Varacin (**63**) verglichen mit dem Zytostatikum Fluoruracil 100-mal stärker aktiv.

Literatur

[1] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 102.
[2] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[3] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Nature* **1969**, *221*, 537.
[4] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[5] M. R. Seggel, M. Y. Yousif, R. A. Lyon, M. Titeler, B. L. Roth, E. A. Suba, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1032.
[6] B. R. Teegarden, H. Al Shamma, Y. Xiong. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 969.
[7] S. S. Sullivan, C. Guilleminault. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2009**, *14*, 411.
[8] P. Gerber. *Moloc, a Molecular Design Software Suite*, http://www.moloc.ch/: 2010.
[9] Die Software wurde großzügigerweise von Paul Gerber zur Verfügung gestellt, vielen Dank!
[10] D. J. McKenna, X. M. Guan, A. T. Shulgin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1991**, *38*, 505.
[11] M. R. Hellberg, A. Namil. Novel benzopyran analogs and their use for the treatment of glaucoma. WO2004054572A2, 2004.
[12] M. R. Hellberg, A. Namil. Novel arylaminopropane analogues and their use for the treatment of glaucoma. WO02098400A1, 2002.
[13] Z. Feng, M. R. Hellberg. Novel benzodifuranimidazoline and benzofuranimidazoline derivatives analogs and their use for the treatment of glaucoma. WO03053436A1, 2003.
[14] R. A. Glennon, M. L. Bondarev, N. Khorana, R. Young, J. A. May, M. R. Hellberg, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6034.
[15] M. R. Hellberg, A. Namil, Z. Feng, J. Ward. Phenethylamine analogs and their use for treating glaucoma,WO2007038372A1, 2007.
[16] Z. Feng, S. Mohapatra, P. G. Klimko, M. R. Hellberg, J. A. May, C. Kelly, G. Williams, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2998.
[17] A. T. Shulgin, T. Sargent. *Nature* **1967**, *215*, 1494.
[18] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann. *Römpp Lexikon Naturstoffe*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1997.
[19] A. P. Monte, S. R. Waldman, D. Marona-Lewicka, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, E. Sanders-Bush, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2997.
[20] B. Pecherer, R. C. Sunbury, A. Brossi. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 609.
[21] M. A. Parker. Studies of perceptiotropic phenethylamines: determinants of affinity for the 5-HT_{2A} receptor.. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 1998.
[22] P. Rausch. Persönliche Mitteilung, 2009.
[23] J. H. Pardanani, J. L. McLaughlin, R. W. Kondrat, R. G. Cooks. *Lloydia* **1977**, *40*, 585.
[24] J. A. Sintas, A. A. Vitale. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1998**, *41*, 53.
[25] B. A. Dawson, D. B. Black, W.-W. Sy, K. Graham. *Magnet. Res. Chem.* **1994**, *32*, 556.
[26] T. H. McLean. Conformationally-restricted analogues of hallucinogenic phenethylamines as functionally-selective agonists of the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, 2005.
[27] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, 2010.
[28] M. Litaudon, M. Guyot. *Tetrahedr. Lett.* **1991**, *32*, 911.
[29] P. A. Searle, T. F. Molinski. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6600.

[30] P. W. Ford, M. R. Narbut, J. Belli, B. S. Davidson. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5955.
[31] B. S. Davidson, T. F. Molinski, L. R. Barrows, C. M. Ireland. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4709.
[32] T. N. Makarieva, V. A. Stonik, A. S. Dmitrenok, B. B. Grebnev, V. V. Isakov, N. M. Rebachyk, Y. W. Rashkes. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 254.
[33] C. Jacob. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 851.
[34] P. W. Ford, B. S. Davidson. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4522.
[35] A. H. Lee, J. Chen, D. Liu, T. Y. Leung, A. S. Chan, T. Li. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13972.
[36] F. Trigalo, A. Bijamane, M. Guyot, F. Frappier. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4*, 101.
[37] D. C. Jones, C. Duvauchelle, A. Ikegami, C. M. Olsen, S. S. Lau, R. de la Torre, T. J. Monks. *J. Phamacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 422.
[38] J. P. Capela, C. Macedo, P. S. Branco, L. M. Ferreira, A. M. Lobo, E. Fernandes, F. Remiao, M. L. Bastos, U. Dirnagl, A. Meisel, F. Carvalho. *Neuroscience* **2007**, *146*, 1743.
[39] G. V. Erives, S. S. Lau, T. J. Monks. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *324*, 284.
[40] A. Felim, A. Urios, A. Neudorffer, G. Herrera, M. Blanco, M. Largeron. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20*, 685.
[41] J.-Y. Nie, D. Shi, J. W. Daly, K. L. Kirk. *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 318.
[42] K. M. Markovich, V. Tantishaiyakul, A. Hamada, D. D. Miller, K. J. Romstedt, G. Shams, Y. Shin, P. F. Fraundorfer, K. Doyle, D. R. Feller. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 466.
[43] T. D. Petrova, T. I. Savchenko, O. S. Kukovinets, G. G. Yakobson. *Seriya Khimicheskikh Nauk* **1974**, *2*, 117.
[44] S. Karady. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3720.
[45] S. Senoh, B. Witkop. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6231.
[46] R. T. Borchardt, J. R. Reid, D. R. Thakker. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1201.
[47] F. Benington, R. D. Morin, J. L. C. Clark. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 2034.
[48] J. Weinstock, D. L. Ladd, J. W. Wilson, C. K. Brush, N. C. Yim, G. Gallagher, Jr., M. E. McCarthy, J. Silvestri, H. M. Sarau, K. E. Flaim. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2315.
[49] A. Rotman, J. W. Daly, C. R. Creveling. *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 887.
[50] K. Takahashi, A. Brossi. *Heterocycles* **1982**, *19*, 691.
[51] S. Kawai, Y. Inamoto, K. Sanada, T. Endo. Preparation of isoquinolinequinone derivatives as antitumor agents. JP03236376A, 1991.
[52] Y. Kumar, L. Florvall, A. L. Ask, S. B. Ross, A. C. Holm, S. O. Ogren. *Acta Pharm. Suec.* **1983**, *20*, 349.
[53] F. Antun, J. R. Smythies, F. Benington, R. D. Morin, C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *Experientia* **1971**, *27*, 62.

9.2. 2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine



Die Suche nach 2,3,4,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen liefert hauptsächlich wissenschaftliche Artikel, die diese Moleküle als synthetische Intermediate beschreiben. Nur wenige pharmakologische Daten liegen vor. Dieses Substitutionsmuster stellt oft eine synthetische Herausforderung dar, was mitunter auch ein Grund sein mag, weshalb so wenige Substanzen beschrieben sind.

Bevor hier eine Abhandlung über die existierenden Verbindungen stattfindet, sollen einige strukturelle Zusammenhänge erörtert werden. Es sind – wie bei den 2,3,4,5-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen (Kapitel 9.1) – durch selektives Entfernen jeweils eines Substituenten vier Subklassen erkennbar (Abb. 1).

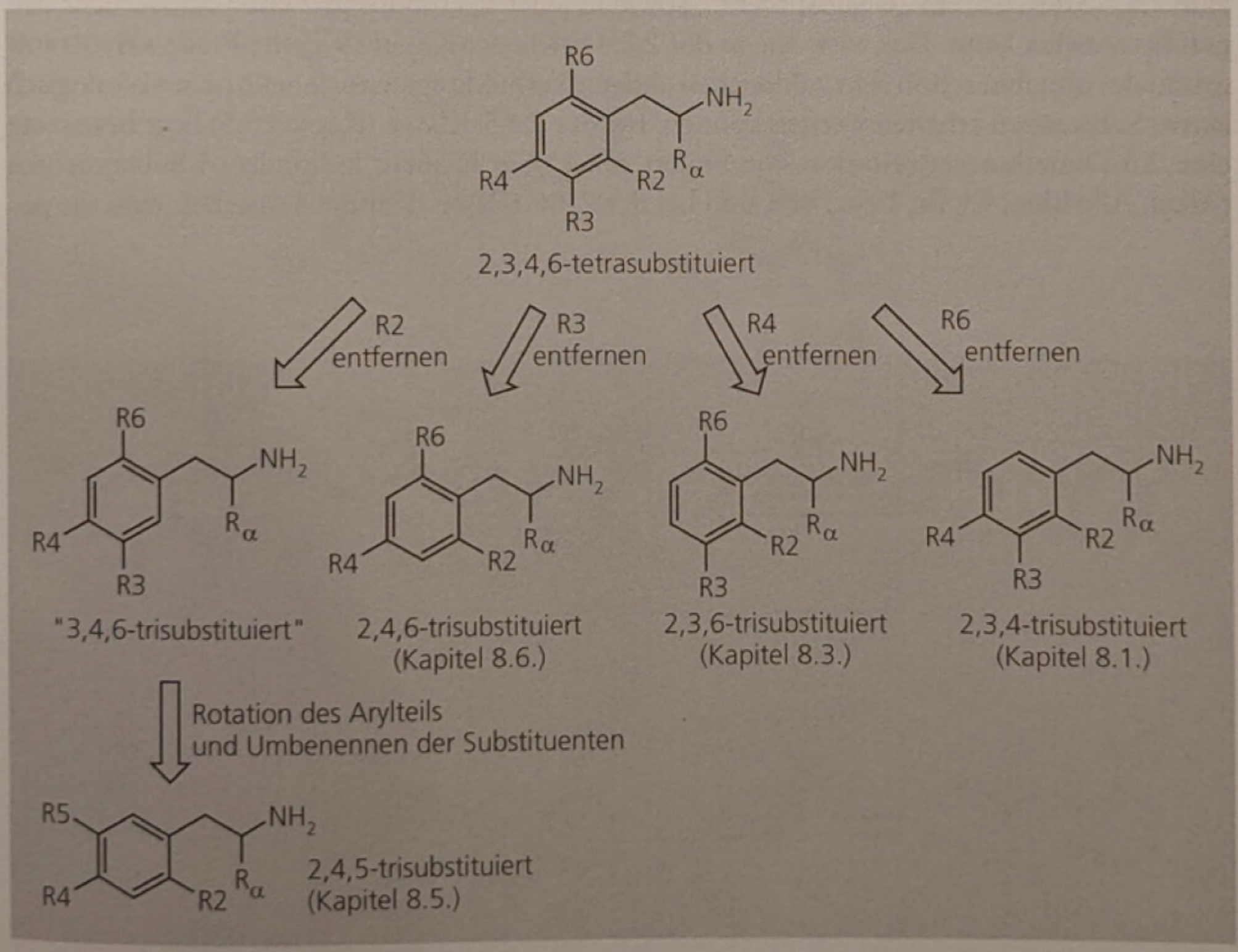


Abb. 1. 'Retrosynthetische' Betrachtung der 2,3,4,6-tetrasubstituierten Phenethylamine: Welche potenziell biologisch aktiven trisubstituierten Phenethylaminklassen sind als Substruktur zu finden? Es sind dies die 2,4,5- und 2,4,6-trisubstituierten Phenethylamine.

Das Entfernen des 2-Substituenten R2 liefert die „3,4,6-trisubstituierten" Phenylalkylamine, die nach den *IUPAC*-Regeln [1] umnummeriert werden müssen (die Summe der Substituentennummern muss den kleinsten Wert ergeben), und so erhält man daraus die 2,4,5-Klasse (Kapitel 8.5). Dies ist mit Abstand die am ausführlichsten untersuchte Phenylalkylaminklasse, und viele daraus sind Liganden der Serotonin-5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Die Aktivierung des 5-HT_{2A}-Subtyps wird primär für die psychedelische Wirkung dieser Liganden verantwortlich gemacht (siehe Kapitel 8.5.1). Das Entfernen des 3-Substituenten R3 bringt die 2,4,6-Klasse hervor, ebenfalls Träger von potenziell psychedelisch wirksamen Substanzen und 5-HT_{2A}- sowie 5-HT_{2C}-Liganden (siehe Kapitel 8.6). Schließlich erhält man durch Entfernen des 4- oder 6-Substituenten die 2,3,6- sowie 2,3,4-trisubstituierten Phenylalkylamine (Kapitel 8.3 und 8.1), die bis anhin nur minder aktive Verbindungen hervorbrachten. Demnach soll den ersten beiden Substrukturen (2,4,5- und 2,4,6-Klasse) Beachtung geschenkt werden. Es könnte natürlich auch umgekehrt argumentiert werden, dass durch Hinzufügen eines ergänzenden R6-Substituenten die resultierende 2,3,4,6-Verbindung aktiv ist, wenn ein inaktives 2,3,4-trisubstituiertes Phenylalkylamin mit bereits latent optimaler Struktur vorliegt. Es soll hier jedoch ausgehend von aktiven Molekülen argumentiert werden.

Man hat mit den 2,3,4,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen ein strukturelles Verschmelzen zweier potenziell aktiver Klassen (2,4,5 mit 2,4,6 = 2,4,5,6, was nach *IUPAC* zu 2,3,4,6 wird), und diese Betrachtung führt zu der umgekehrten Sichtweise, dass pozentiell in jede 2,4,5-Substanz ein „6-Substituent", sowie in jeder 2,4,6-Substanz ein 3-Substituent eingeführt werden kann. Das wirft wie in der 2,3,4,5-Klasse (Kapitel 9.1) die Frage auf, ob aufgrund der ohnehin schon sehr zahlreichen aktiven Verbindungen noch neue pharmakologisch aktive Substanzen erhalten werden können. Bei der 2,4,5-Klasse (Kapitel 8.5) liegt bevorzugt eine 2,5-Dimethoxysubstitution kombiniert mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten (Alkyl, Alkylthio, Cl, Br, I etc.) vor, und bei der 2,4,6-Klasse (Kapitel 8.6) erhält man die po-

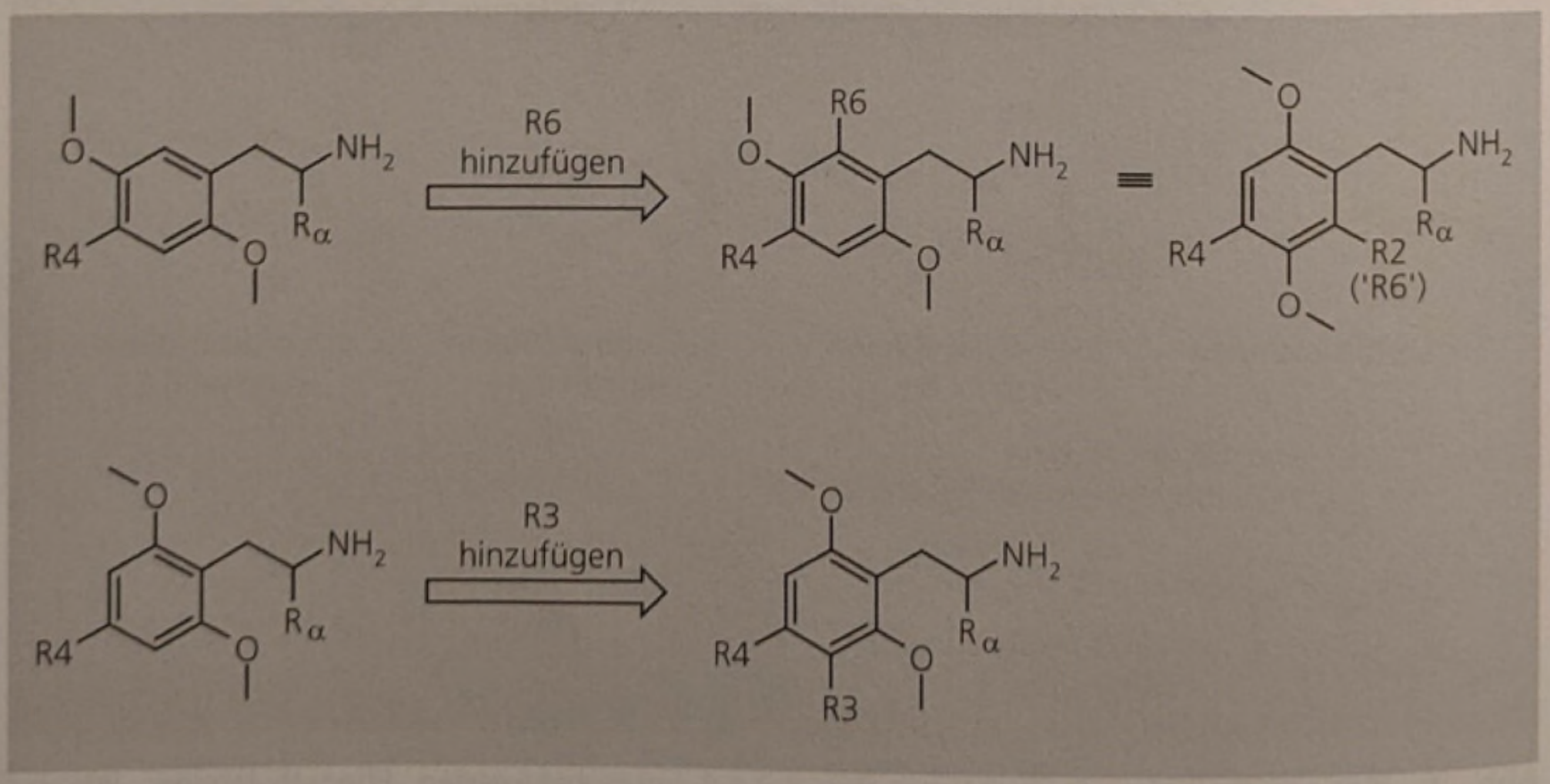
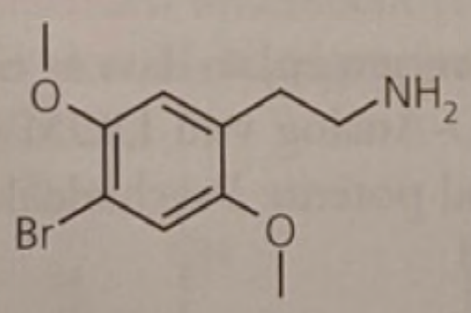


Abb. 2. Ausgehend von den vielen psychoaktiven 2,4,5- und 2,4,6-trisubstituierten Phenethylaminen werden durch Anbringen eines weiteren Arylsubstituenten 2,3,4,6-tetrasubstituierte Derivate erhalten.

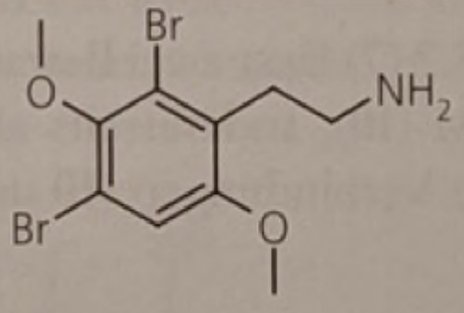
tentesten Derivate mit einer 2,6-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten. Das würde folglich die potenziell aktiven 2,3,4,6-tetrasubstituierten Phenylalkylamine hervorbringen, wie in Abb. 2 dargestellt.

Im Kapitel 8.5 kann man sich mit den zahlreichen psychedelisch aktiven Substanzen vertraut machen. Es darf die Frage nach der Auswirkung eines weiteren Substituenten, hier in der 6-Position, gestellt werden. Obschon theoretisch hunderte Substanzen denkbar sind, wurden bis anhin nur drei Verbindungen auf ihr psychedelisches Potenzial geprüft; anderweitige pharmakologische Daten fehlen gänzlich. Ausgehend von 2C-B (**1**) und DOB (**2**) stellte *Rausch* die Dibromide 2C-DB (**3**) sowie DODB (**4**) her [2, 3]. Die ersten Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Wirkung den Ausgangsverbindungen weitgehend gleich ist, wobei beide Dibromverbindungen eventuell noch etwas stärker ausgeprägte Veränderungen im visuellen Bereich zu erzeugen vermochten. Die physischen Nebenwirkungen von DODB (**4**) schienen im Vergleich zu DOB (**2**) weniger vorhanden zu sein. Bezüglich der Dosis konnte eine Wirkungsabschwächung beobachtet werden (das Molekulargewicht nimmt jedoch um ca. 30% zu). Es wäre interessant, von den beiden Substanzen 2C-DB (**3**) sowie DODB (**4**) nebst den Affinitäten zu den 5-HT_{2A}-Rezeptoren auch die Affinität zum 5-HT_{1A}-Rezeptor zu bestimmen. Im Kapitel 9.1 konnte gezeigt werden, dass ein zusätzlicher Arylsubstituent in Mescalin die Affinitäten zur 5-HT_{1A}-Bindungsstelle deutlich erhöhte (Tabelle 2 im Kapitel 9.1). Es wurde eine günstigere Konformation der Seitenkette diskutiert, und hier könnte durch zwei *ortho*-Substituenten in **3** oder **4** die Seitenkette ebenfalls zu einer anderen Konformation gezwungen werden.



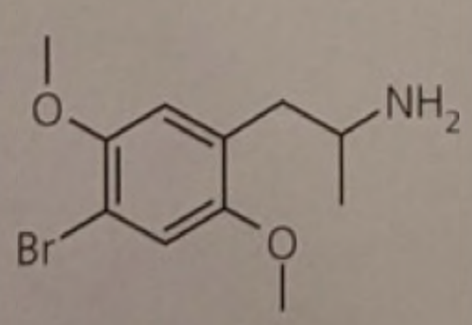
1; 2C-B

12-24mg
4-8h



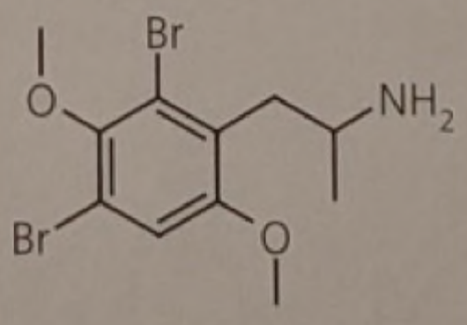
3; 2C-DB

20-35mg
6-8h



2; DOB

1-3mg
18-30h



4; DODB

5-8mg
12-20h

Die Verbindung TMA-6 (**5**) ist ein mässig potentes Psychedelikum (25–50mg) mit eher langer Wirkdauer (12–16h). Dessen Bromierung liefert BR-TMA-6 (**6**), das interessanterweise bei einer Dosierung von bis zu 300mg wirkungslos war [3].

Es liegen bis anhin zu wenige Daten und Beispiele vor, um eindeutige Trends ableiten zu können. TMA-6 (**5**) zählt nicht zu den potentesten 2,4,6-Derivaten (Kapitel 8.6), und möglicherweise würde ein kleinerer Substituent (z.B. F oder Me) anstelle des Broms in **6** der Wirkung nicht derart abträglich sein. Es wäre wünschenswert, Bindungsdaten zum Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor von solchen Substanzen in den Händen zu haben.

5; TMA-6

25-50mg
12-16h

6; BR-TMA-6

>300mg

Ein weiteres, sich direkt von einem Psychedelikum ableitendes Derivat ist Z-7.2 (**7**). Es wurde von *Shulgin* synthetisch beschrieben, pharmakologisch jedoch nicht geprüft [4]. Es sollte zur weiteren Aufklärung der sogenannten Hydrochinonhypothese [5] dienen. Diese Hypothese postulierte, dass die psychoaktiven Eigenschaften von DOM (**8**) durch Metaboliten hervorgerufen werden, die dem 6-Hydroxydopamin (**9**, Struktur nicht gezeigt) gleichen [5]. Heute gilt dieser Ansatz als verworfen und stellt nur noch eine historische Episode dar [4].

Das Molekül Z-7.2 (**7**) lässt zwei Betrachtungsweisen zu, so dass es einerseits als 3-MeO-Analog von Ψ-DOM (**10**), andererseits als 6-MeO-Analog von DOM (**8**) gesehen werden kann (Abb. 3). Beide Verbindungen (**10** und **8**) sind potente Psychedelika (siehe Kapitel 8.6 und 8.5.4).

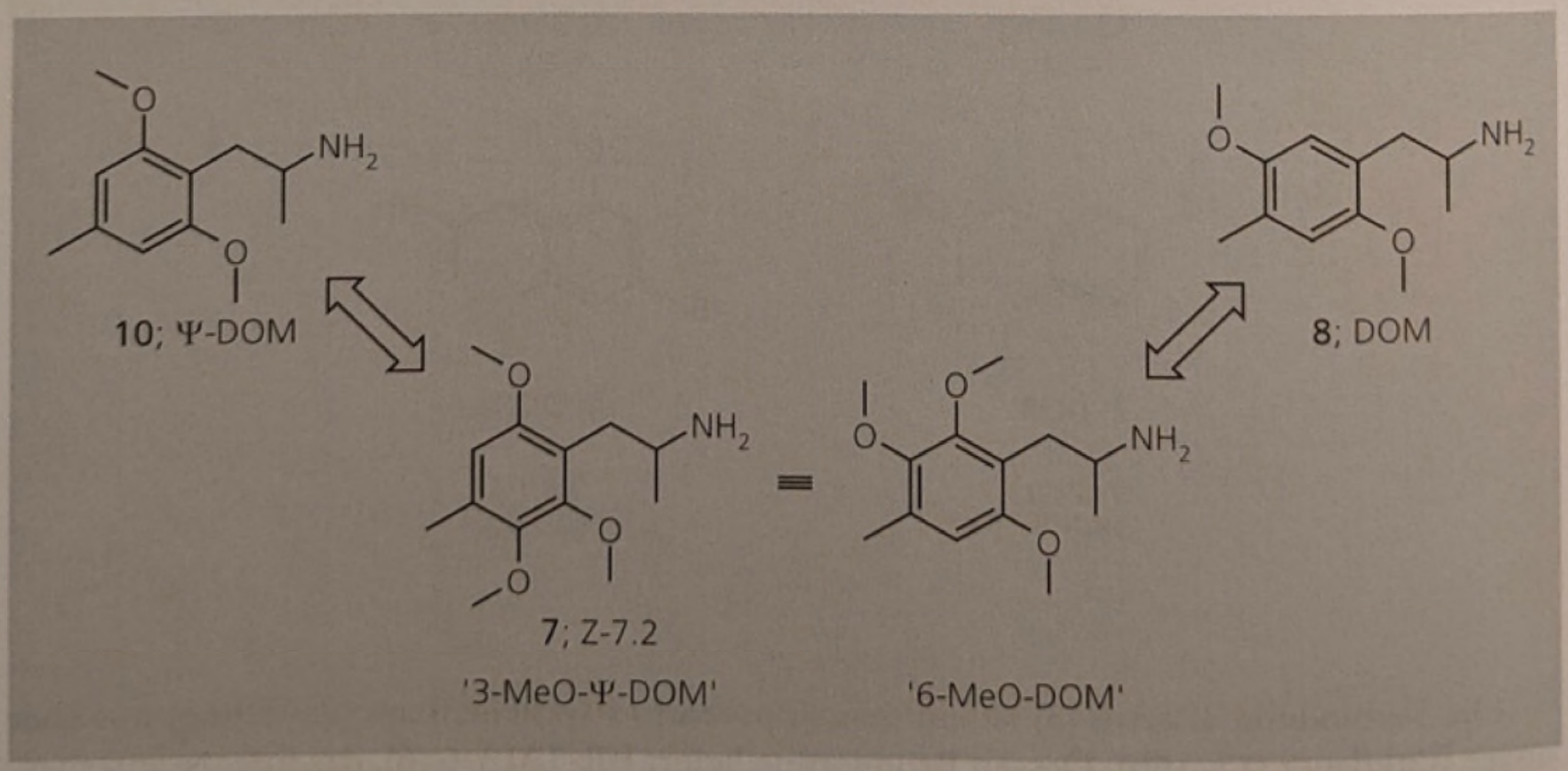
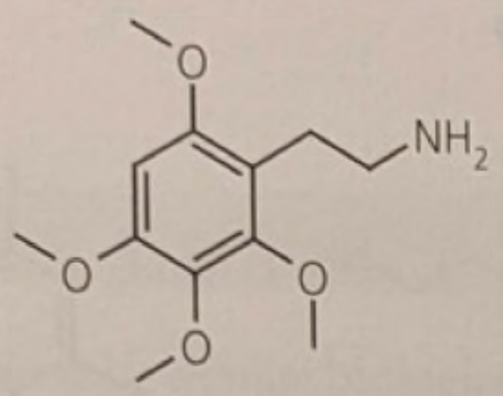


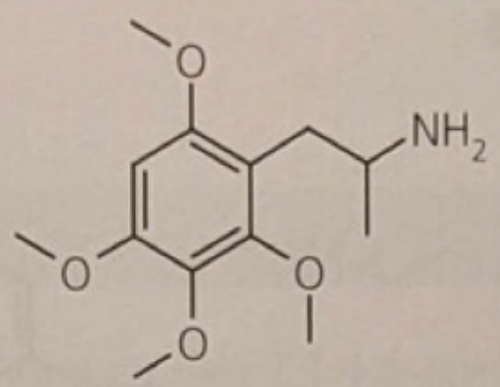
Abb. 3. Verbindung **7** trägt die Substrukturen Ψ-DOM (**10**) und DOM (**8**).

Das Derivat 2,3,4,6-Tetramethoxyphenethylamin (**11**) wurde im Jahre 1955 von *Benington, Morin* und *Clark* hergestellt [6] und später auf die Wechselwirkung mit der Aminoxidase geprüft [7, 8] (siehe auch Tabelle 1 in Kapitel 8.6). Interessanterweise schienen alle Phenethylamine mit mehr als drei MeO-Gruppen nicht signifikant deaminiert zu werden.

Das analoge 2,3,4,6-Tetramethoxyamphetamin (**12**) wurde nur einmal in der Literatur erwähnt (Bestimmung der nativen Fluoreszenz, zur Evaluierung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung im Vergleich zu anderen Phenylalkylaminen) [9] und ist somit eine nahezu unerforschte Substanz.

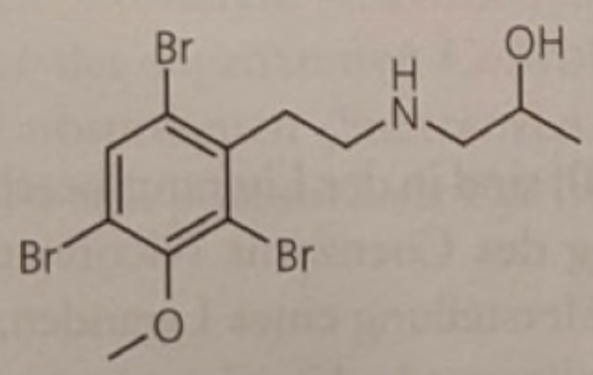


11

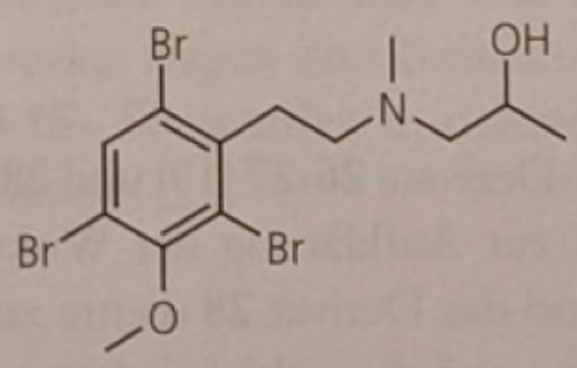


12

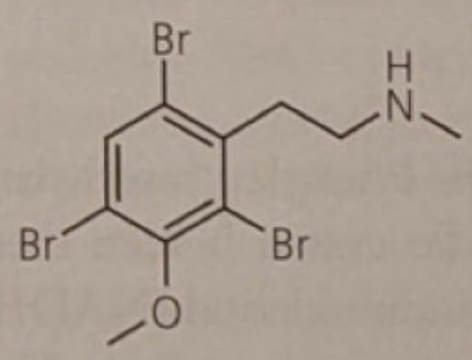
In der marinen Moostierchenart (*Bryozoa*) *Amathia convoluta* wurde eine Reihe von Arylalkylaminen isoliert (zusammengefasst in [10]). Diese Convolutamine A (**13**), C (**14**) und F (**15**) mit Phenethylamingrundstruktur erinnern an das potente Psychedelikum 2C-B (**1**) oder 2C-DB (**3**). Pharmakologisch wurden sie auf ihre cytotoxischen Eigenschaften gegenüber bestimmten Krebszelllinien untersucht [10]. An GPCR wurden noch keine Untersuchungen angestellt (aufgrund der *N*-Alkylgruppen würde man schwache Interaktionen erwarten, siehe auch Kapitel 8.5.26).



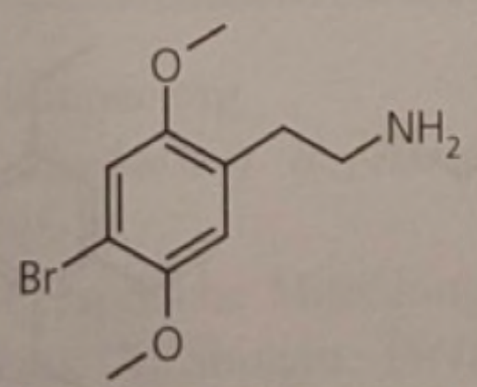
13; Convolutamin A



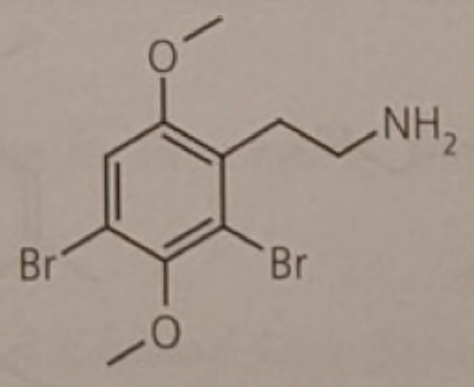
14; Convolutamin C



15; Convolutamin F



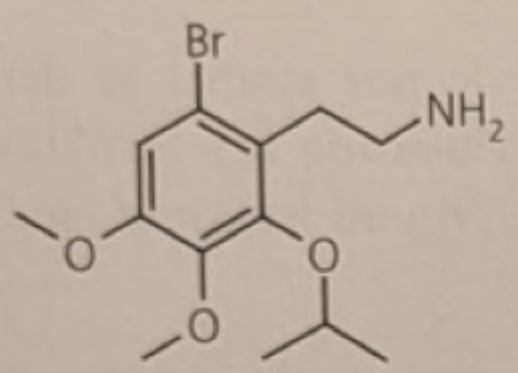
1; 2C-B



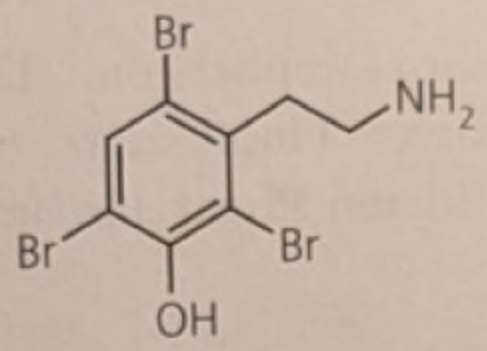
3; 2C-DB

Die Substanzen **16** [11], **17** [10], **18** [12], **19**-**20** [13, 14], und **21** [15] wurden synthetisch beschrieben. Verschiedene Fluordopamine wurden auf die Affinität zu adrenergen und dopaminergen (D_1-D_4) Rezeptoren geprüft, so auch **20** [14]; die Affinitäten wurden dabei im Vergleich zu Dopamin (siehe Kapitel 7.5.1) deutlich gesenkt.

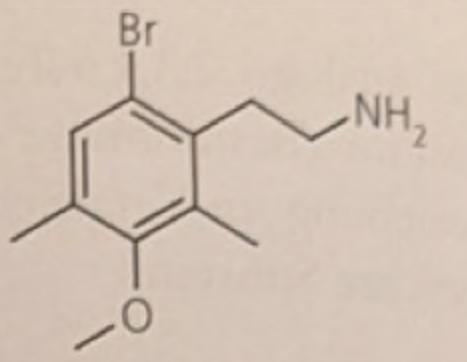
2,3,4,6-Tetramethylphenethylamin (**22**) [16] und die Derivate **23**-**24** [17] wurden synthetisch beschrieben, und **24** wurde auf die Inhibition der Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) geprüft [17]. Substanz **25** wird in einem Patent erwähnt [18].



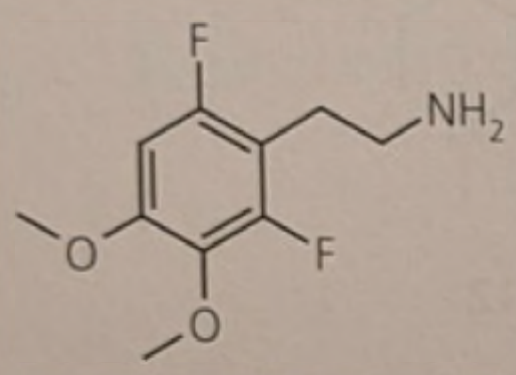
16



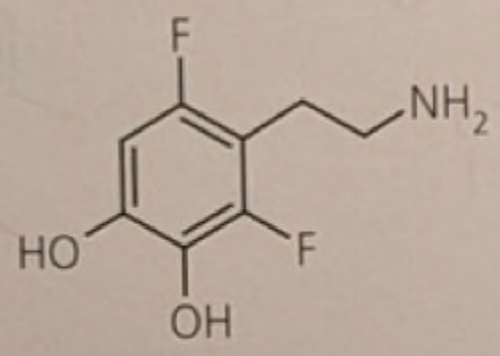
17



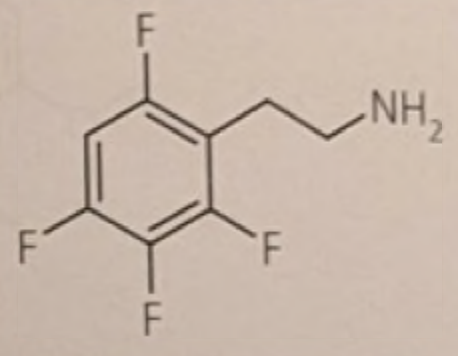
18



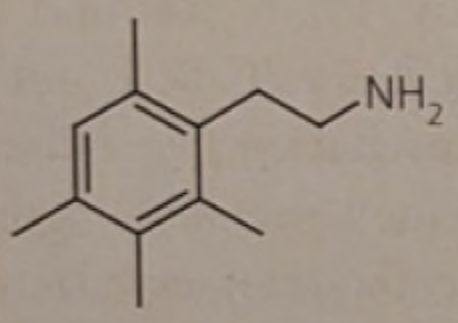
19



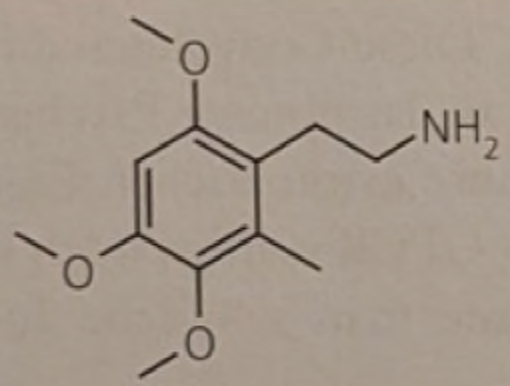
20



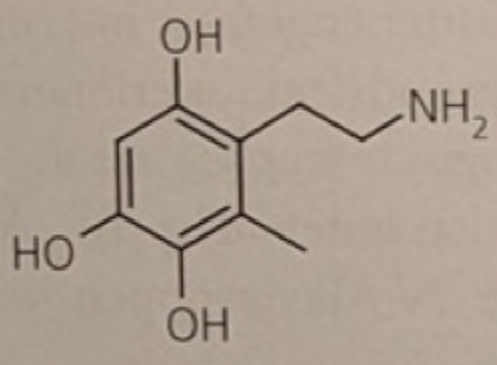
21



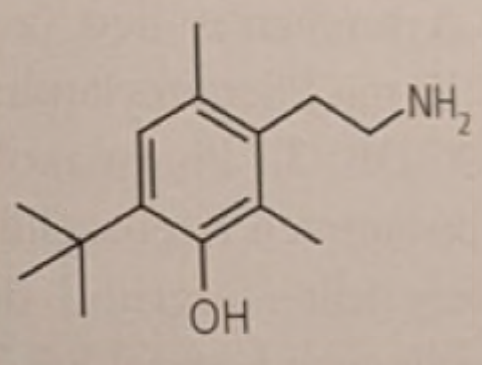
22



23

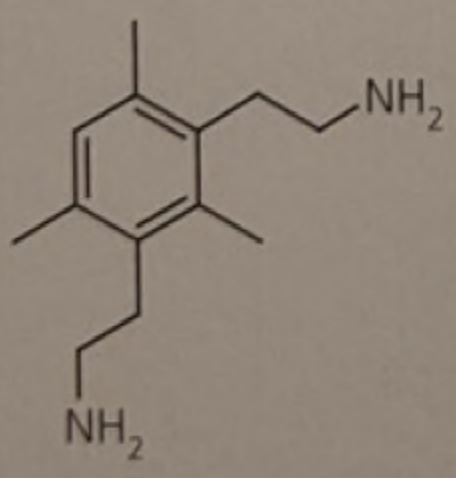


24

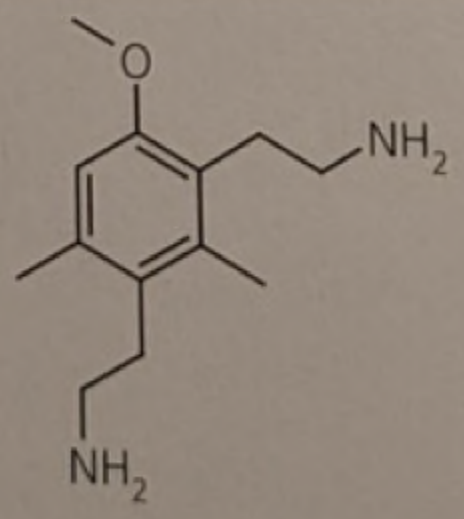


25

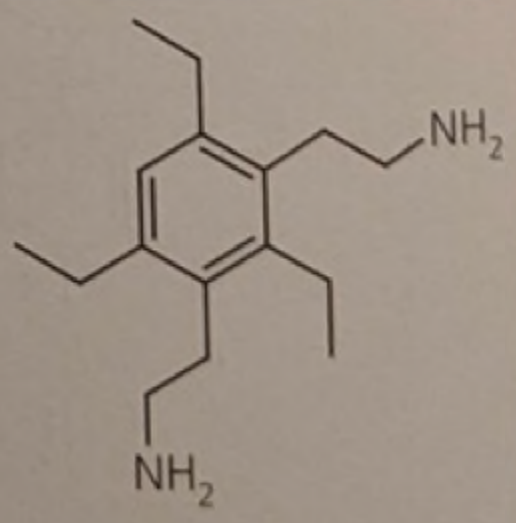
Die Phenylen(bisethylamin)-Derivate **26**-**27** [19] und **28** [20] sind in der Literatur beschrieben; die ersten beiden dienten zur Aufklärung der Wirkung des Coenzyms Nicotinamid-Adenindinukleotid (NADH), und das Derivat **28** diente zur Herstellung eines Liganden, der zusammen mit anderen Liganden auf die Fähigkeit hin geprüft wurde, Uranionen aus dem Körper tragen zu können.



26



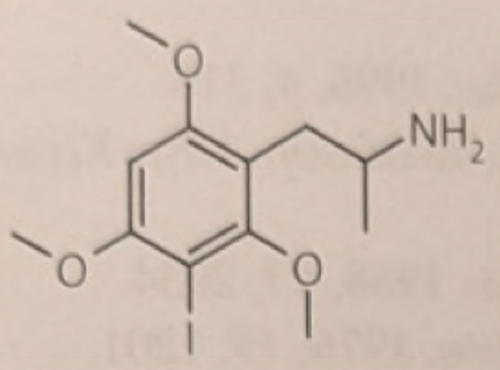
27



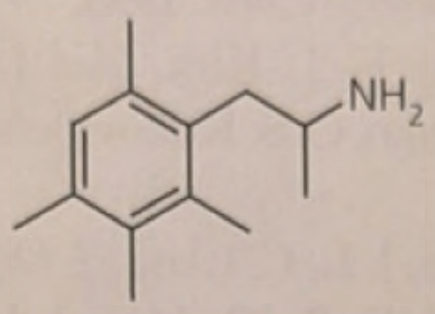
28

Die drei folgenden Amphetaminderivate **29**-**31** sind ebenfalls in der Literatur erwähnt. Substanz **29** diente zu ^{13}C-NMR-Studien [21], von **30** wurde die native Fluoreszenz

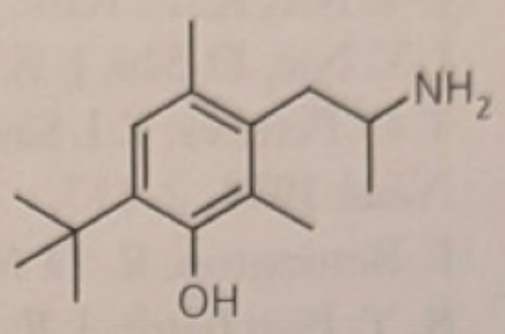
bestimmt (zur Evaluierung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung im Vergleich zu anderen Phenylalkylaminen) [9], und **31** wurde in einem Patent erwähnt [18].



29



30



31

Zusammenfassung

Es liegen bis anhin sehr wenige biologische Daten zu den 2,3,4,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen vor. Vermutlich ist dies mit der erschwerten chemischen Zugänglichkeit zu erklären. Es gibt erste Hinweise, dass die resultierenden 2,3,4,6-tetrasubstituierten Analoga, die durch Einführen eines 6-Substituenten in psychedelisch wirksame 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine (Kapitel 8.5) erhalten werden, ebenfalls aktiv sind. Dies konnte zumindest mit den Substanzen 2C-DB (**3**) und DODB (**4**) gezeigt werden.

Die zweite potenziell aktive 2,3,4,6 Klasse könnte von den ebenfalls psychedelisch wirksamen 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylaminen (Kapitel 8.6) ausgehen: Indem ein 3-Substituent hinzugefügt wird, erhält man ebenso 2,3,4,6-tetrasubstituierte Analoge. Das einzige bis dahin vorliegende Beispiel, BR-TMA-6 (**6**) zeigt jedoch einen kompletten Wirkverlust im Menschen.

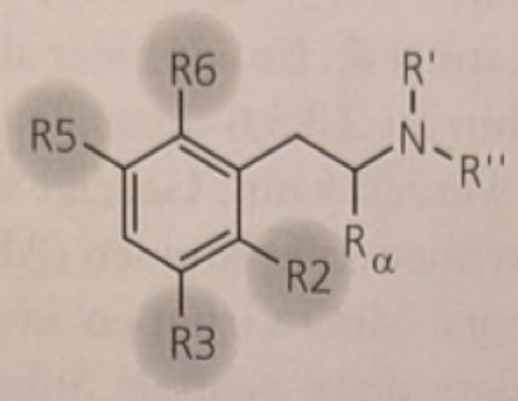
Es existieren strukturell spannende Naturstoffe mit einer 2,3,4,6-Tetrasubstitution; einige der sogenannten Convolutamine tragen drei Bromatome und eine MeO-Gruppe als Arylsubstituenten (Substanzen **13**-**15**). Sie wurden in marinen Lebewesen identifiziert und eignen sich potentiell als Cytostatika.

Literatur

[1] http://www.iupac.org
[2] P. Rausch. *Yearbook of the European College for the Study of Consciousness*. Aglaster, Amand: 1995.
[3] P. Rausch. Persönliche Mitteilung, 2009.
[4] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.
[5] P. Jacob, 3rd, T. Kline, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 662.
[6] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 102.
[7] L. C. Clark, Jr., R. P. Fox, R. Morin, F. Benington. *J. Nerv. Ment. Dis.* **1956**, *124*, 466.
[8] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Ala. J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[9] F. Antun, J. R. Smythies, F. Benington, R. D. Morin, C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *Experientia* **1971**, *27*, 62.

[10] H. Hashima, M. Hayashi, Y. Kamano, N. Sato. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1757.
[11] C. Peschko, C. Winklhofer, A. Terpin, W. Steglich. *Synthesis* **2006**, *18*, 3048.
[12] C. Ma, S.-J. Liu, L. Xin, J. R. Falck, D.-S. Shin. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9002.
[13] J.-Y. Nie, K. L. Kirk. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 303.
[14] J.-Y. Nie, D. Shi, J. W. Daly, K. L. Kirk. *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 318.
[15] T. D. Petrova, T. I. Savchenko, O. S. Kukovinets, G. G. Yakobson. *Seriya Khimicheskikh Nauk* **1974**, *2*, 117.
[16] F. Benington, R. D. Morin, J. L. C. Clark. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 2034.
[17] R. T. Borchardt, J. R. Reid, D. R. Thakker. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1201.
[18] E. Merck AG. ω-(Phenyl)alkylamines. BE632969, 1963.
[19] F. Rob, H. J. Van Ramesdonk, W. Van Gerresheim, P. Bosma, J. J. Scheele, J. W. Verhoeven. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3826.
[20] M. Sawicki, D. Lecercle, G. Grillon, B. Le Gall, A. L. Serandour, J. L. Poncy, T. Bailly, R. Burgada, M. Lecouvey, V. Challeix, A. Leydier, S. Pellet-Rostaing, E. Ansoborlo, F. Taran. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2768.
[21] B. A. Dawson, D. B. Black, W.-W. Sy, K. Graham. *Magnet. Res. Chem.* **1994**, *32*, 556.

9.3. 2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine



Die 2,3,5,6-tetrasubstituierten Phenylalkylamine tragen im Arylteil grundsätzlich eine Achsensymmetrie, die natürlich durch unterschiedliche Substituenten aufgehoben wird. Es wurden bis anhin sehr wenige Substanzen mit diesem Substitutionsmuster pharmakologisch geprüft, und auch synthetisch sind nur relativ wenige beschrieben worden.

Wie bei den anderen beiden tetrasubstituierten Klassen der Phenylalkylamine, namentlich der 2,3,4,5-Klasse (Kapitel 9.1) und der 2,3,4,6-Klasse (Kapitel 9.2), kann theoretisch nach Substrukturen gesucht werden, die pharmakologisch untersucht wurden. Auch hier liegt es nahe, sich bei der Suche nach Strukturelementen auf klassische 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Liganden zu beziehen. Entfernt man zunächst jeweils einen Arylsubstituenten, so entstehen theoretisch vier Substitutionsklassen. Durch Anwendung der Nomenklatur nach *IUPAC* [1] müssen die „3,5,6"- und „2,5,6"-Klassen umnummeriert werden (die Summe der Substituentennummern muss den kleinsten Wert ergeben). Daraus entstehen schließlich die beiden Klassen der 2,3,5- und 2,3,6-trisubstituierten Phenylalkylamine (Abb. 1).

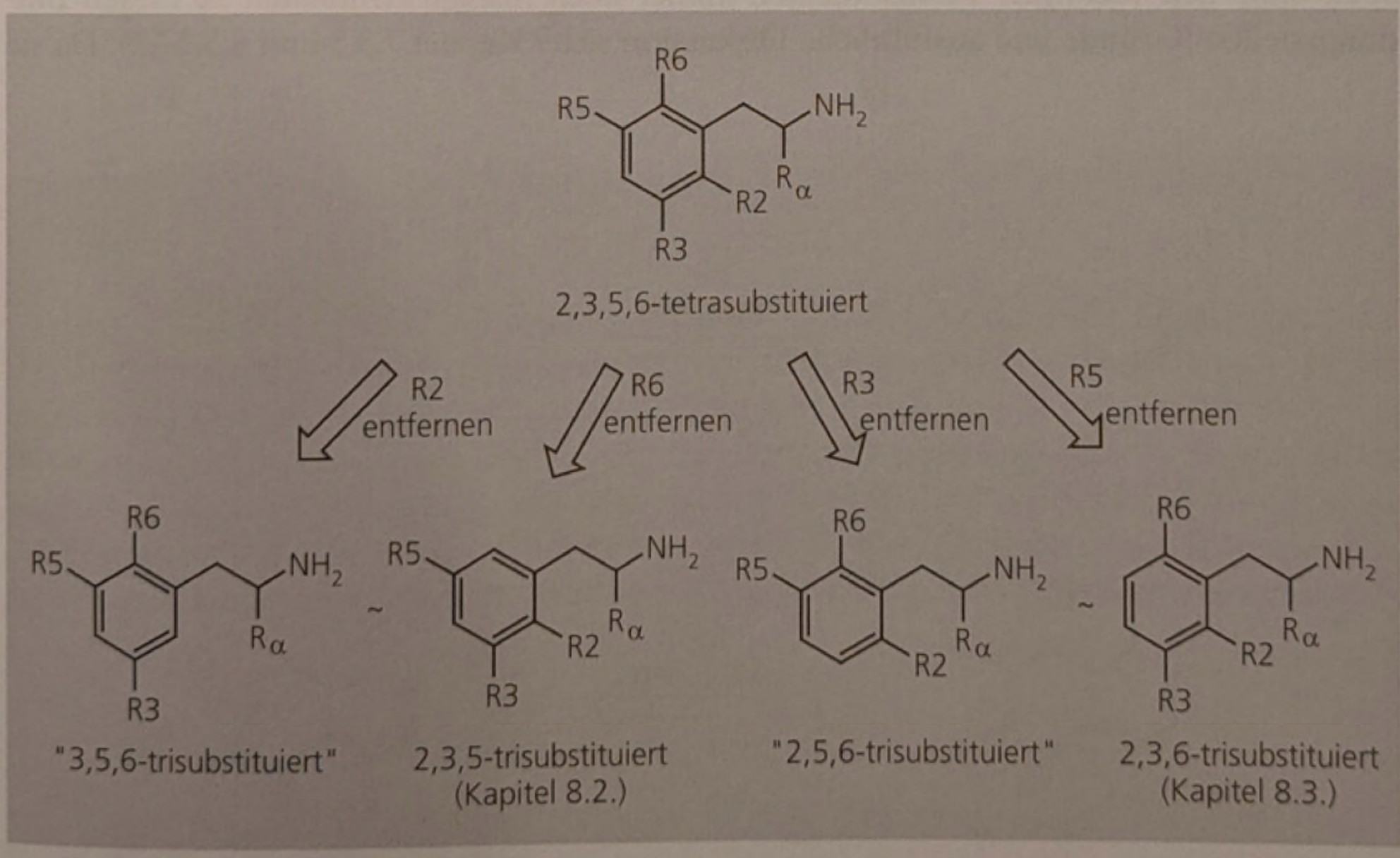


Abb. 1. 'Retrosynthetische' Betrachtung der 2,3,5,6-tetrasubstituierten Phenethylamine: Welche trisubstituierten Phenethylaminklassen sind als Substruktur zu finden? Es sind dies die 2,3,5- und 2,3,6-trisubstituierten Phenethylamine.

Die 2,3,5- und 2,3,6-Klassen wurden jeweils nur spärlich untersucht; jedoch weisen die bisweilen erfolgten Untersuchungen darauf hin, dass mit derartigen Substitutionsmustern vermutlich keine potenten Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Liganden erzielt werden können (siehe Kapitel 8.2 und 8.3, sowie Kapitel 8). Es wird hier also postuliert, dass durch Hinzufügen eines weiteren Substituenten hin zu 2,3,5,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen nicht sonderlich an Affinität gewonnen werden kann. Gezeigt wird dies im Folgenden an 3-substituierten 2,5- sowie 2,6-Dimethoxyphenylalkylaminen (Abb. 2).

Die Gründe für die Wahl zweier MeO-Gruppen in den 2,5- und 2,6-Positionen respektive, als Modell liegen darin, dass diese zentrale Substituenten für die Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren sind; Für das Erreichen hoher Affinitäten müsste in beiden Fällen ein essenzieller (lipophiler) 4-Substituent hinzukommen (was die 2,4,5- sowie 2,4,6-Klassen liefern; siehe Kapitel 8.5 und 8.6). In den beiden soeben gezeigten theoretischen Strukturen liegt jedoch nach wie vor kein 4-Substituent vor, worin letztlich die Gründe für die vermutete Wirkungslosigkeit der 2,3,5,6-Klasse liegen. Eine gewisse Chance für affine Liganden besteht möglicherweise durch das Einführen eines großen, lipophilen Restes in der 3- oder 5-Position (z.B. 3-Phenylpropyl); damit hätte man ähnliche Liganden (vermutlich Antagonisten) wie sie *Dowd* [2] und *Rangisetty* beschrieben [3] (siehe auch Kapitel 7.3.4).

Eine gewisse Ausnahme bilden die Tetrahydrobenzodifurane 2C-H-FLY (**1**) und H-FLY (**2**) [4], das Benzodifuran H-DFLY (**3**) [5], das Anthracen 2C-H-ANTH (**4**) [6] und die Hexahydrobenzodipyrane 2C-H-MOTH (**5**) sowie H-MOTH (**6**) [7]. Sie weisen alle eine 2,3,5,6-Tetrasubstitution auf. Sie dienten eigentlich als synthetische Intermediate für die teils sehr potenten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Agonisten **7**-**12** (siehe Kapitel 8.5.27.2). In diesen Substanzen wurden die für eine Interaktion mit dem 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor wichtigen MeO-Gruppen konformationell eingeschränkt, was sich als günstig erwies. So zeigten **1**-**4** auch ohne den wichtigen 4-Substituenten immer noch mäßige Affinitäten zu diesen Bindungsstellen (Gründe und ausführliche Diskussion siehe Kapitel 7.3.3 und 8.5.27.2). Da sie

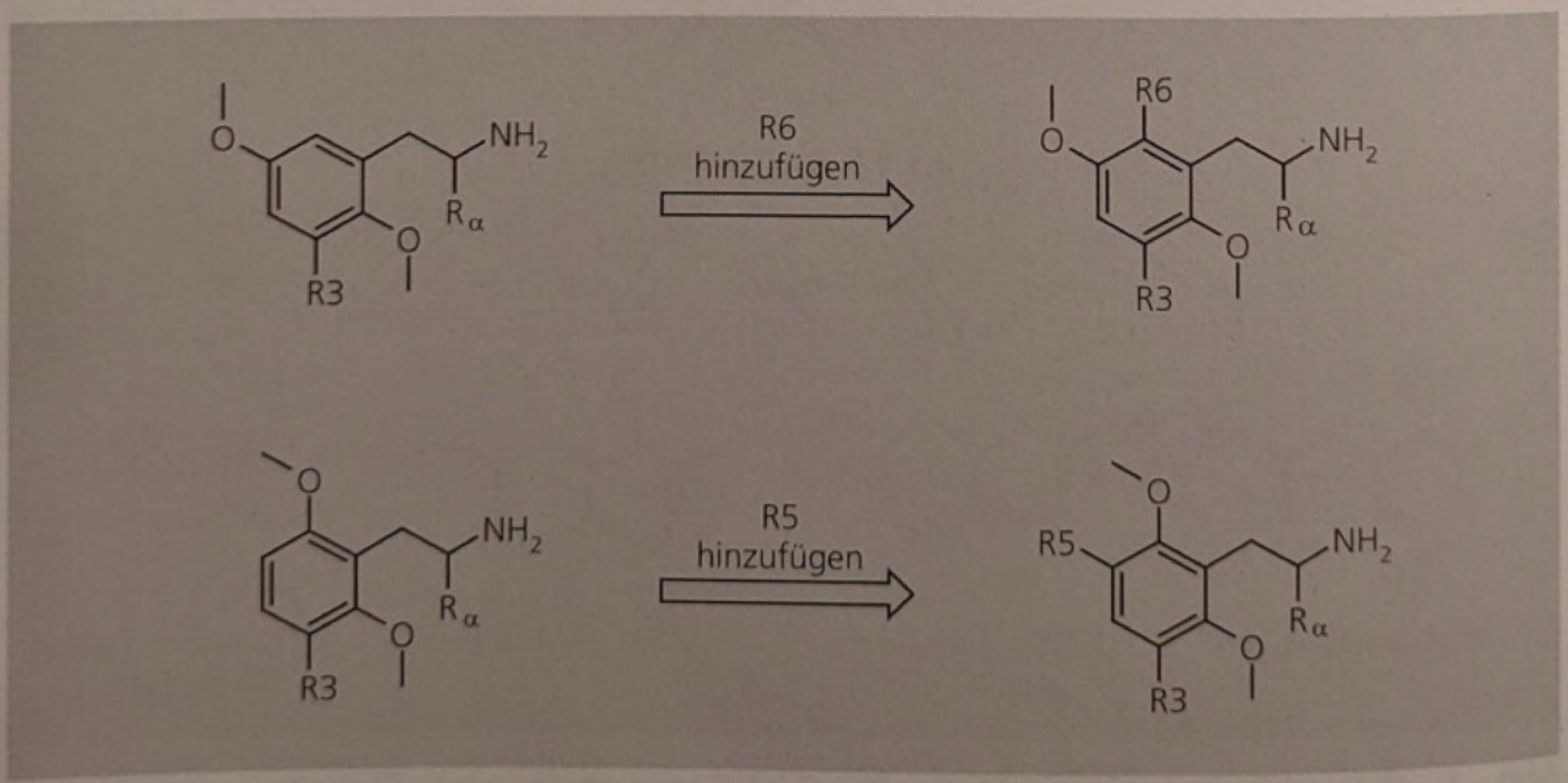
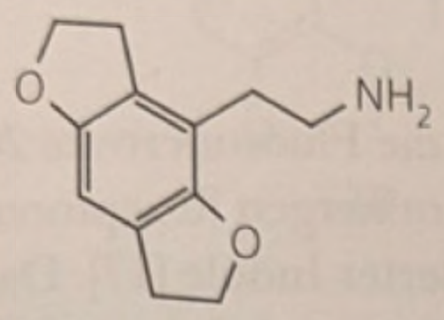


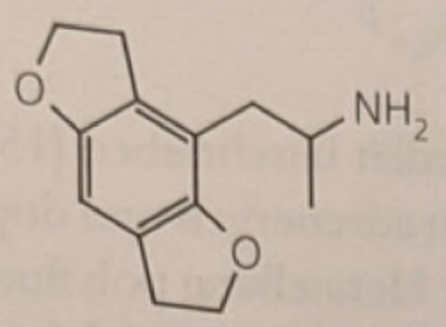
Abb. 2. Ausgehend von den (biologisch wenig aktiven) 2,3,5- und 2,3,6-trisubstituierten Phenethylaminen werden durch Anbringen eines weiteren Arylsubstituenten 2,3,5,6-tetrasubstituierte Derivate erhalten.

rigide Analoge von 4-substituierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen (2,4,5-Klasse) darstellen, werden sie hier nicht weiter diskutiert.



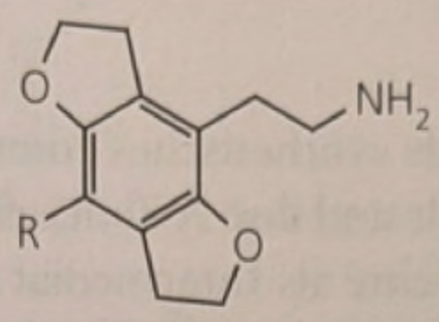
1

2C-H-FLY



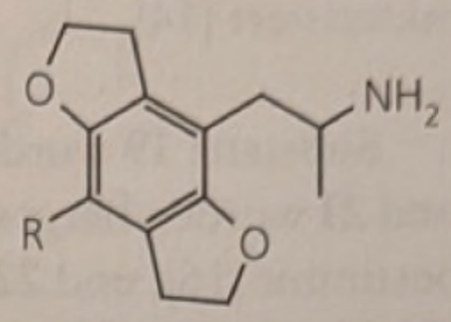
2

H-FLY



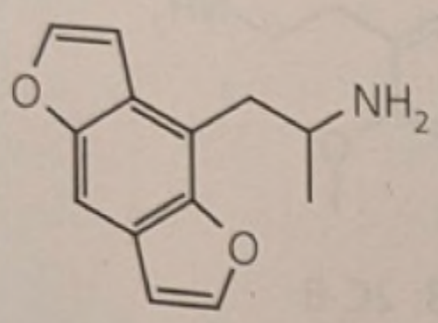
7

2C-FLY-Verbindungen



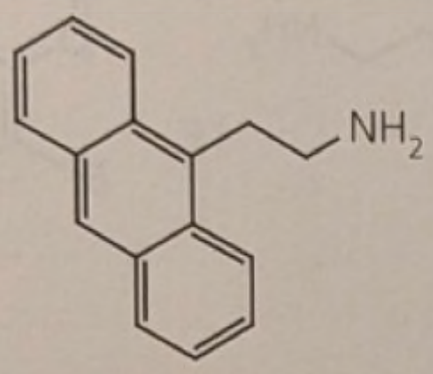
8

FLY-Verbindungen



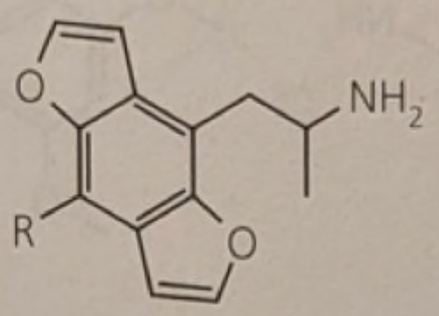
3

H-DFLY



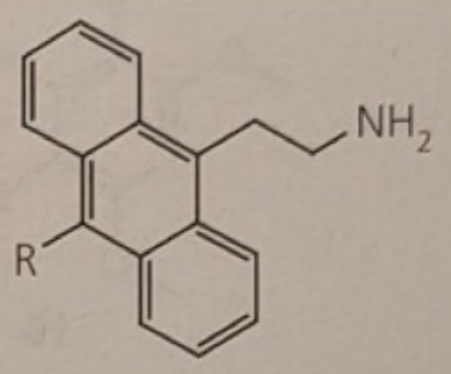
4

2C-H-ANTH



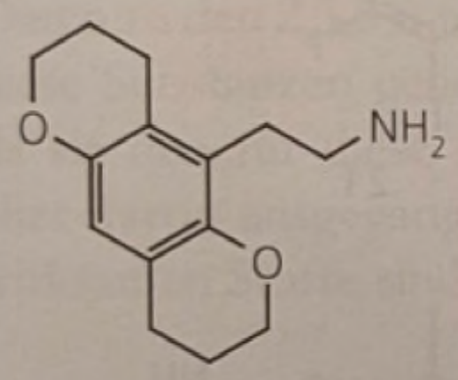
9

DFLY-Verbindungen



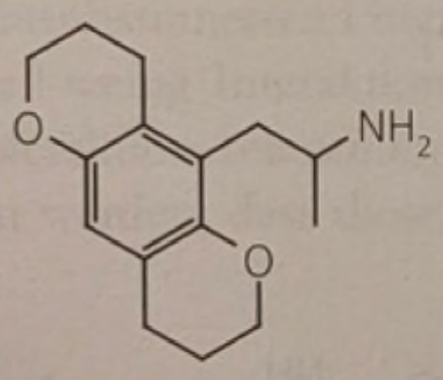
10

2C-ANTH-Verbindungen



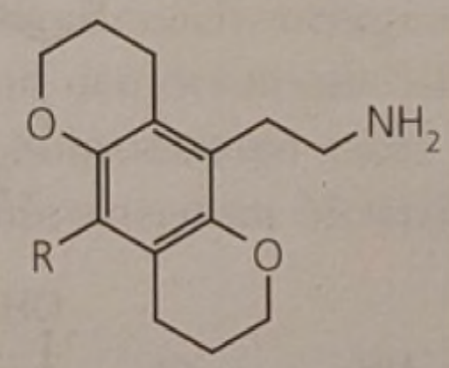
5

2C-H-MOTH



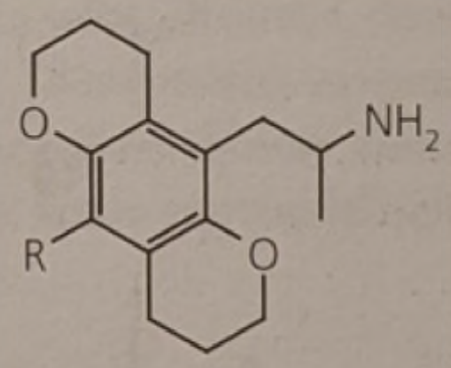
6

H-MOTH



11

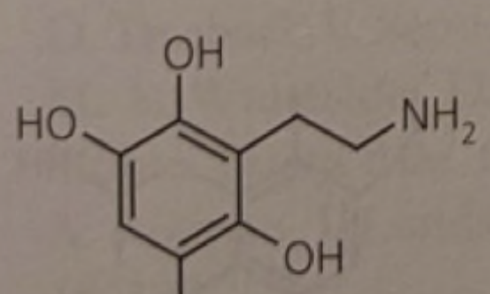
2C-MOTH-Verbindungen



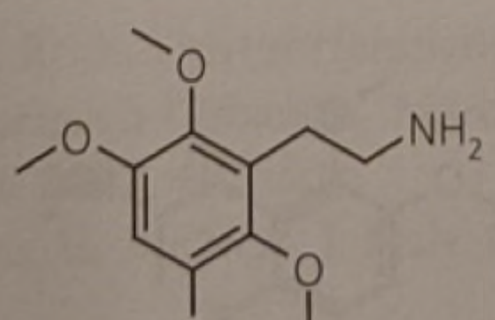
12

MOTH-Verbindungen

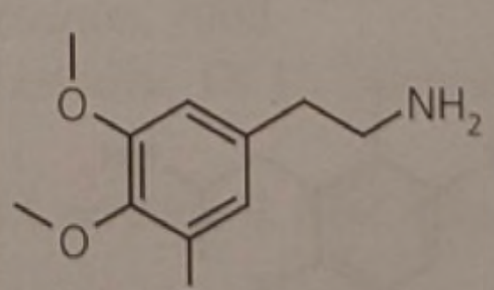
Das Tetrahydroxyderivat **13** wurde zusammen mit 33 anderen Phenylalkylaminen auf die Wechselwirkung mit den Aufnahmestellen von Norepinephrin im Gewebe des Herzen geprüft [8]. 2,3,5,6-Tetramethoxyphenethylamin (**14**) wurde erstmals im Jahre 1955 von *Benington* et al. synthetisch beschrieben [9] und später auf pharmakologische Eigenschaften geprüft, dies auf die Interaktion mit Aminoxidase [10-12] (siehe auch Tabelle 1 im Kapitel 8.6.1) sowie auf die Wirkung auf das Verhalten von Ratten [13]. Es vermochte bei einer i.v. Applikation keine der Wirkungen zu erzeugen, die durch Mescalin (**15**) ausgelöst wurden.



13



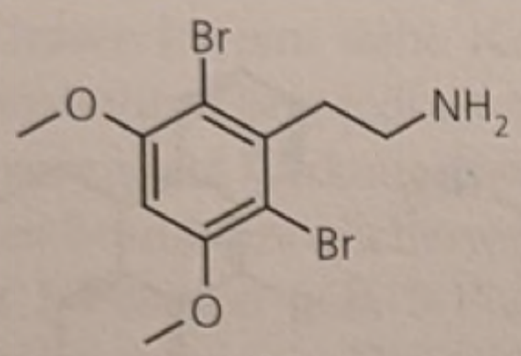
14



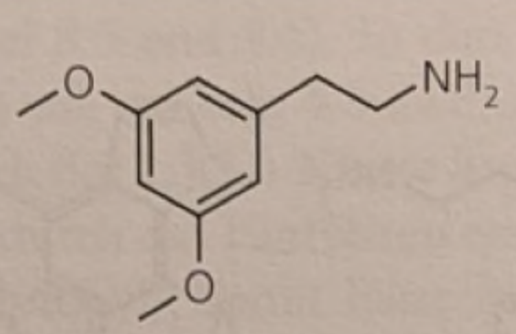
15; Mescalin

Das Derivat **16** war das Hauptbromierungsprodukt ausgehend von **17**: Um spektroskopische Daten diverser Positionsisomere vom Psychedelikum 2C-B (**18**) zu erhalten, wurden alle sechs möglichen regioisomeren Dimethoxyphenethylamine bromiert und charakterisiert [14].

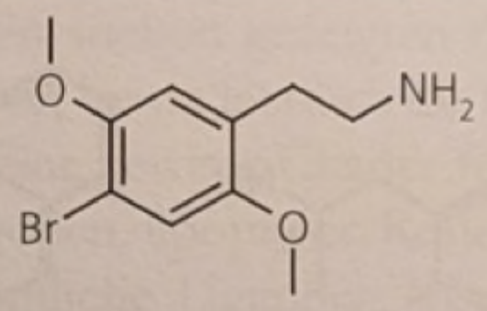
Substanz **19** wurde als synthetisches Intermediat beschrieben [15], die Fluoroderivate **20** und **21** wurden hergestellt und ihre Affinitäten zu adrenergen und dopaminergen Rezeptoren bestimmt [16], und **22** diente als Intermediat zur Herstellung polyfluorierter Indole [17]. Das Trichlorderivat **23** wurde synthetisch beschrieben [18], und 2,3,5,6-Tetramethylphenethylamin (**24**) wurde von *Benington* et al. beschrieben [19].



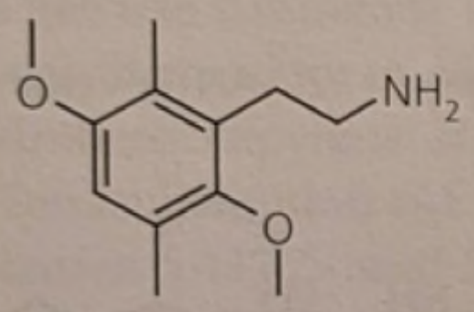
16



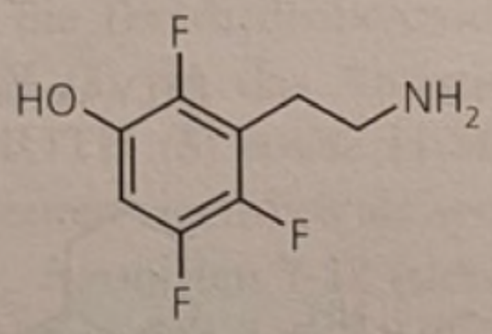
17



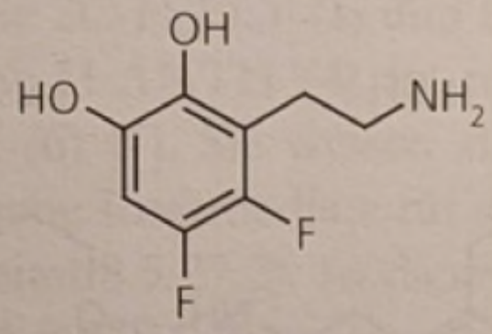
18; 2C-B



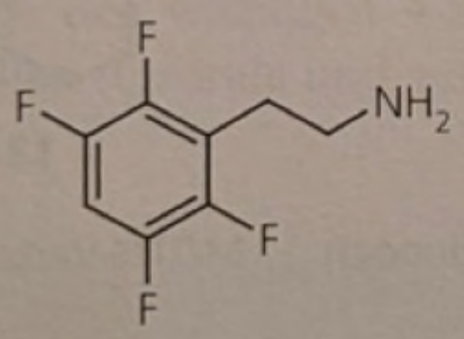
19



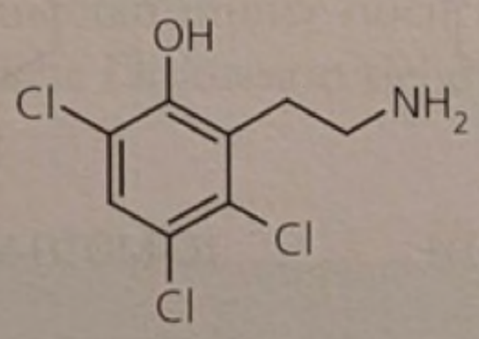
20



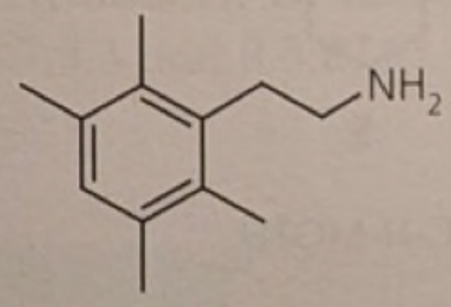
21



22

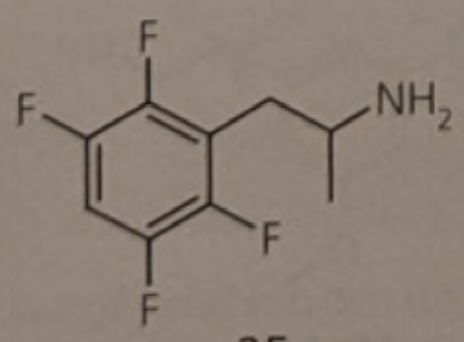


23

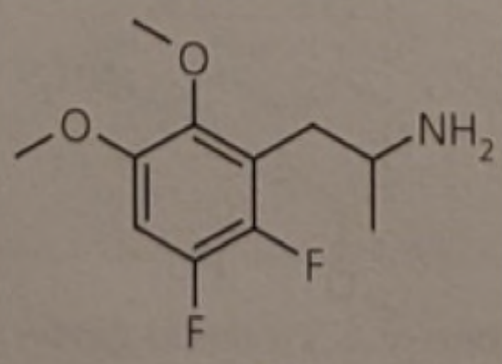


24

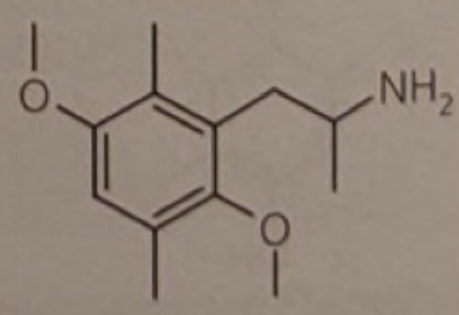
Schließlich wurden die Amphetaminderivate **25**-**26** [20] und **27** [15] als synthetische Intermediate verwendet, **28**-**29** dienten zu ^{13}C-NMR-Studien [21], das Dibromid **30** entstand als Hauptprodukt bei der Bromierung der bromfreien Substanz [22], 2,3,5,6-Tetramethylamphetamin (**31**) wurde in einer Struktur-Aktivitäts-Studie verwendet (native Fluoreszenz im Vergleich zu anderen Phenylalkylaminen) [23]) und 2,3,5,6-Tetramethoxyamphetamin wurde lediglich theoretisch erwähnt [24].



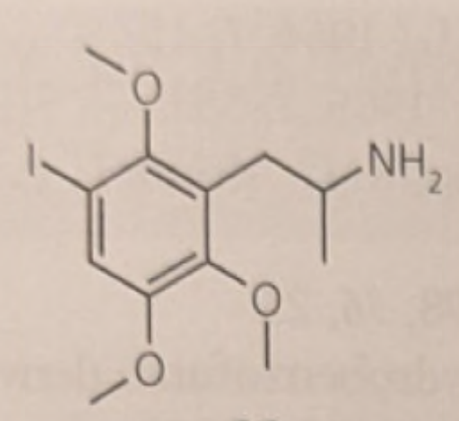
25



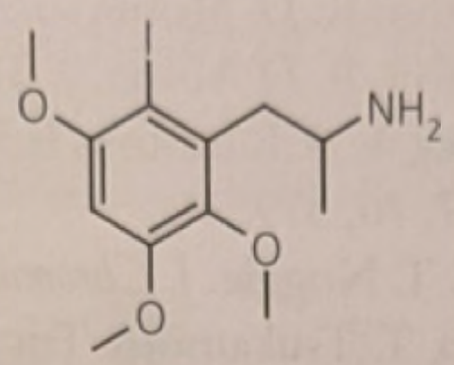
26



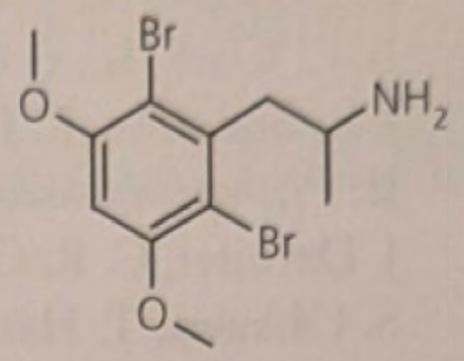
27



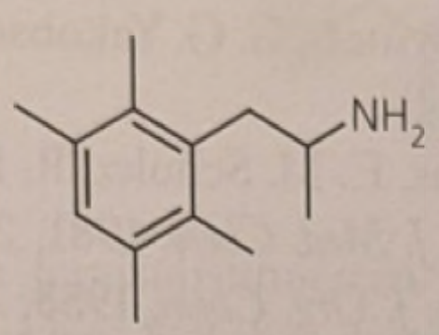
28



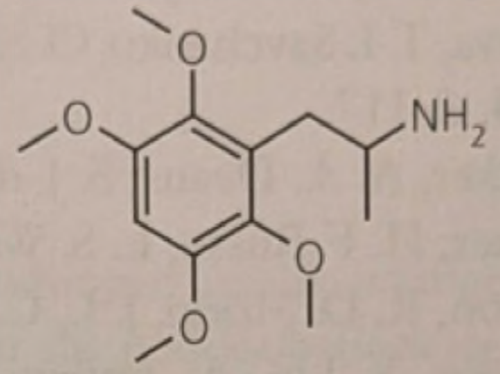
29



30



31



32

Zusammenfassung

Es ist schwierig, irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen, da sehr wenige biologische Daten zu den 2,3,5,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen vorliegen. Es wird vermutet, dass diese Substanzen generell wenig Interaktion mit den Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren zeigen, da sie den für diese Interaktion relevanten 4-Substituenten nicht aufweisen. Somit kann eher davon ausgegangen werden, dass diese Substanzen im Menschen keine psychedelisch wirksamen Stoffe sind.

Literatur

[1] http://www.iupac.org

[2] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074.

[3] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3283.

[4] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953.

[5] J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, M. A. Parker, D. E. Nichols. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1003.

[6] D. Trachsel, V. Setola, B. Roth. Unveröffentlichte Arbeiten, 2008.

[7] M. S. Whiteside, D. Kurrasch-Orbaugh, Marona-Lewicka, D. E. Nichols, A. P. Monte. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3301.

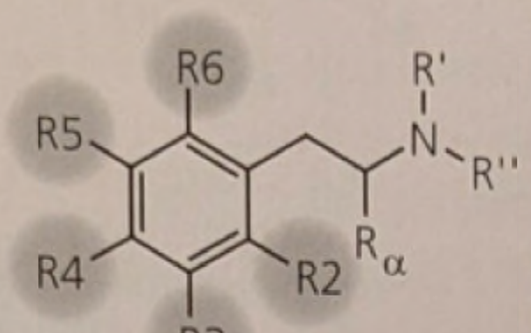
[8] A. Rotman, J. Lundstrom, E. McNeal, J. Daly, C. R. Creveling. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 138.

[9] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 102.

[10] L. C. Clark, Jr., R. P. Fox, R. Morin, F. Benington. *J. Nerv. Ment. Dis.* **1956**, *124*, 466.

[11] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *Ala. J. Med. Sci.* **1964**, *1*, 417.
[12] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[13] J. R. Smythies, R. J. Bradley, V. S. Johnston, F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *Psychopharmacologia* **1967**, *10*, 379.
[14] J. Deruiter, C. R. Clark, F. T. Noggle. *J. Chromat. Sci.* **1998**, *36*, 23.
[15] S. Ohkawa, T. Hashimoto, T. Tsukamoto. Tricyclic dihydrobenzofuran derivatives, process for the preparation thereof and drugs. WO2001014384, 2001.
[16] J.-Y. Nie, D. Shi, J. W. Daly, K. L. Kirk. *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 318.
[17] T. D. Petrova, T. I. Savchenko, O. S. Kukovinets, G. G. Yakobson. *Seriya Khimicheskikh Nauk* **1974**, *2*, 117.
[18] G. E. Stokker, A. A. Deana, S. J. deSolms, E. M. Schultz, R. L. Smith, E. J. Cragoe, Jr., J. E. Baer, H. F. Russo, L. S. Watson. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1063.
[19] F. Benington, R. D. Morin, J. L. C. Clark. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 2034.
[20] V. E. Gregor, Y. Liu, A. Anikin, C. Mikel, D. E. McGrath, G. R. Vavilala, J. C. Pickens, A. Kadushkin, L. Jiang, M. S. Thiruvazhi, S. Zozulya, R. Vairagoundar, T. Zhu, A. Chucholowski, Z. Yan, A. Khasanov. Novel tyrosine kinase inhibitors WO2009117097, 2009.
[21] B. A. Dawson, D. B. Black, W.-W. Sy, K. Graham. *Magnet. Res. Chem.* **1994**, *32*, 556.
[22] J. Deruiter, P. Holston, C. R. Clark, F. T. Noggle. *J. Chromat. Sci.* **1998**, *36*, 73.
[23] F. Antun, J. R. Smythies, F. Benington, R. D. Morin, C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *Experientia* **1971**, *27*, 62.
[24] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Nature* **1969**, *221*, 537.

10. 2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine



Nachdem bei den tetrasubstituierten Verbindungen relativ wenige Exemplare in der Literatur gefunden wurden, ließ dies dasselbe für die pentasubstituierten Phenylalkylamine vermuten. Interessanterweise existieren doch immerhin einige Derivate, auch wenn diese meist nicht pharmakologisch untersucht, aber zumindest synthetisch beschrieben wurden.

10.1. Die Suche nach potenziell aktiven Substrukturen

Diese Klasse trägt mit fünf Arylsubstituenten am Phenylalkylamin keine freie Position mehr. Man kann prinzipiell – wie bei allen substituierten Phenylalkylaminen – auch hier nach möglichen Substrukturen suchen und wird auch fündig (exemplifiziert in den Kapiteln 9.1–9.3). Umgekehrt kann man sich die Frage stellen, ob denn eine niedrig arylsubstituierte Substanz durch Hinzufügen weiterer Substituenten ihr Wirkprofil aufrechterhält. Es gibt dazu in der Medizinalchemie etliche Beispiele, wo mit Hilfe eines oder mehrerer Substituenten die Wirkung selektiv, stärker, schwächer oder gänzlich nichtig gemacht werden kann. Auch innerhalb der Phenylalkylamine können diese Effekte beobachtet werden, sei es anhand von Bindungseigenschaften (z.B. zu Monoamintransportern oder Serotoninrezeptoren) oder direkt an der Wirkung am Menschen (z.B. Stimulanzien, Entaktogene oder Psychedelika), dies soll hier jedoch nur am Rande diskutiert werden, und mit dem Einfluss der Substituenten(anzahl) kann man sich in den vorhergehenden Kapiteln vertraut machen.

Da durch Mehrfachsubstitutionen die Phenylalkylamine ihre Wirkungen an den Monoamintransportern größtenteils verlieren, jedoch durch geeignete Anordnung ausgewählter Substituenten die Derivate potente Serotonin-5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Liganden sind, soll zunächst Ausschau nach solchen potenziellen Substrukturen gehalten werden. Im Kapitel 8. hat sich gezeigt, dass Substanzen mit einer 2,4,5-, einer 2,4,6- und 3,4,5-Trisubstitution grundsätzlich zu Liganden der 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren werden können. Die übrigen drei möglichen Klassen der Trisubstitution, namentlich die 2,3,4-, 2,3,5- und 2,3,6-Substanzen, haben bis anhin keine nennenswert aktiven Substanzen hervorgebracht. Wird der Fokus auf die ersten drei Klassen gelenkt und fügt man jeweils zwei weitere Substituenten hinzu, so resultieren daraus die drei Typen der pentasubstituierten Phenylalkylamine (Abb. 1, A). Natürlich könnte man auch so vorgehen, dass durch geeignete Wahl der Substituenten die an und für sich inaktiven 2,3,4-, 2,3,5- und 2,3,6-Substanzen potenziell „aktiviert“ werden könnten (Abb. 1, B). Der Einfachheit halber soll jedoch von bereits aktiven Strukturen ausgegangen werden.

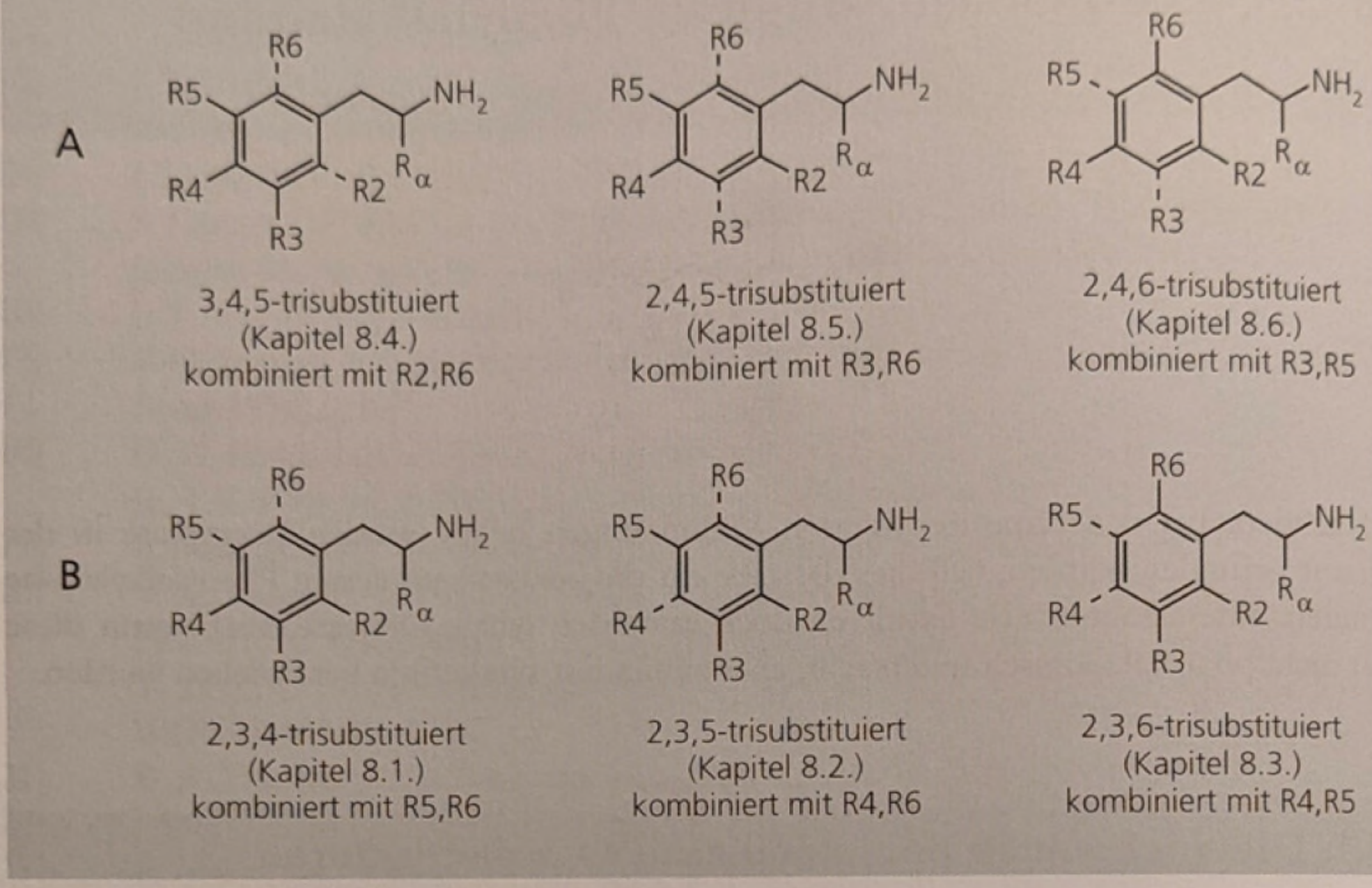
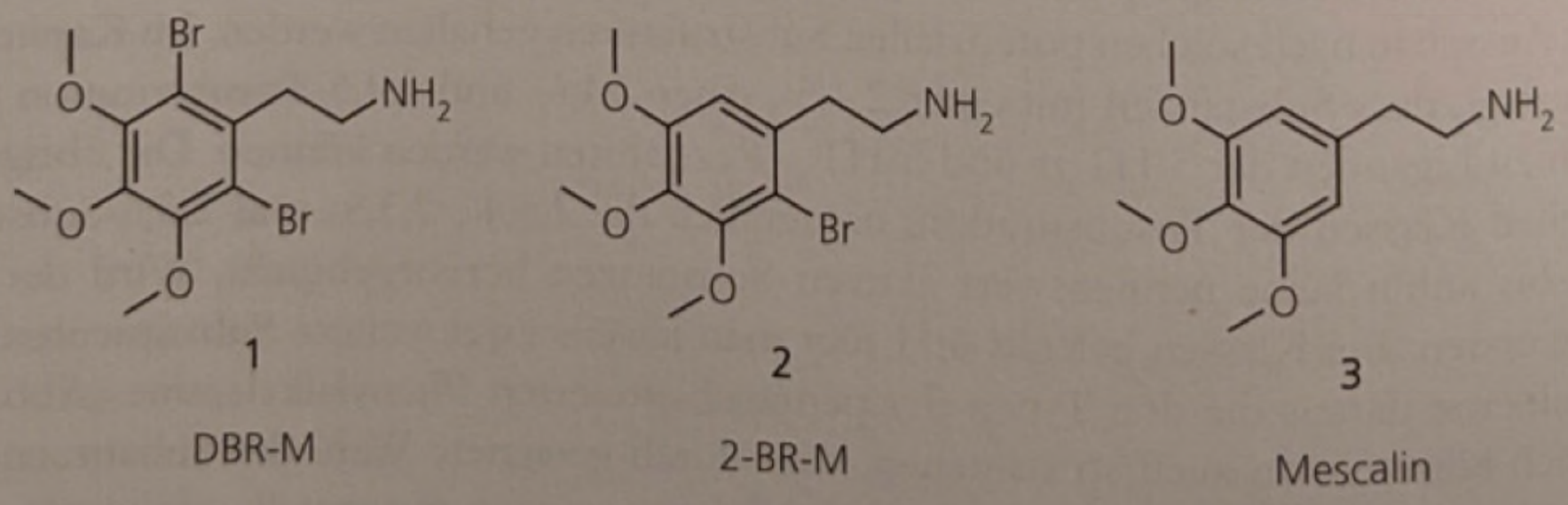


Abb. 1. A: Bildung von arylpentasubstituierten Derivaten, ausgehend von den pharmakologisch bedeutendsten drei trisubstituierten Phenethylaminklassen (3,4,5-, 2,4,5- und 2,4,6-trisubstituiert). **B**: Bildung von arylpentasubstituierten Derivaten, ausgehend von den drei bis anhin pharmakologisch wenig interessanten trisubstituierten Phenethylaminklassen (2,3,4-, 2,3,5- und 2,3,6-trisubstituiert).

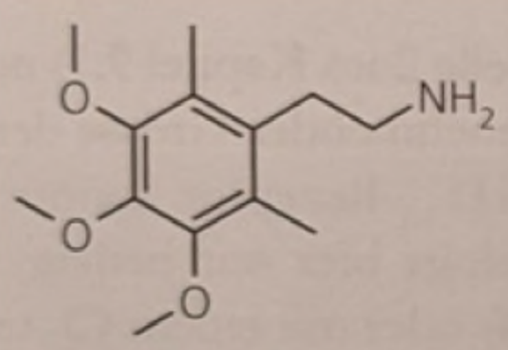
Innerhalb der ersten Klasse, von den 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen ausgehend (Kapitel 8.4), wurde pharmakologisch vermutlich als erstes Dibromomescalin (DBR-M; **1**) untersucht. In Drug-Discrimination-Studien mit LSD-trainierten Ratten vermochte DBR-M (**1**; ED_{50}= 10.0µmol/kg) nicht so potent wie das monobromierte Analog 2-BR-M (**2**; ED_{50}=6.63µmol/kg; siehe auch Kapitel 9.1), jedoch immer noch rund 3-mal potenter als Mescalin (**3**; ED_{50}=33.5µmol/kg) zu substituieren [1]. Dibromomescalin (DBR-M; **1**) ist übrigens das erste synthetisch beschriebene arylmodifizierte Mescalinderivat überhaupt, und der Autor des 1901 erschienenen Artikels ist niemand anders als *Arthur Heffter* [2] (mehr zu *Heffter* siehe Kapitel 8.4.1.4).



Bei der Extraktion von Mescalin (**3**) aus dem Kaktus *Trichocereus peruvianus* wurde durch das verwendete Lösungsmittel Chloroform eine kleine Menge des Mescalins (**3**) monochlo-

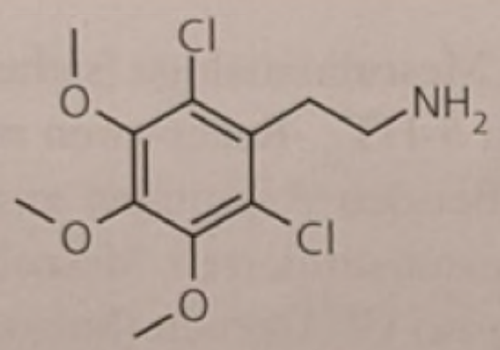
riert [3]. Um den Extraktionsartefakt zu beweisen, behandelten die Autoren reines Mescalin (**3**) mit elementarem Chlor in Chloroform. Dabei entstand nebst monochloriertem Mescalin (siehe Kapitel 9.1) nach längerer Reaktionszeit ausschließlich das Dichloromescalin (DCL-M, **4**) [3].

Den Effekt von Arylsubstituenten in Mescalin (**3**) auf die Affinitäten zu 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren untersuchte die Gruppe von *Nichols* eingehender [4, 5]. Untersucht wurden einerseits Mescalinanaloge mit einem zusätzlichen Arylsubstituenten (siehe Tabelle 2 im Kapitel 9.1), andererseits prüfte seine Gruppe auch solche mit zwei zusätzlichen Substituenten [5], die somit pentasubstituierte Phenylalkylamine sind. Die K_i-Werte der pentasubstituierten Derivate sind in Tabelle 1 angegeben (Substanzen DMe-M (2,6-Dimethylmescalin; **5**), DCL-M (2,6-Dichloromescalin; **4**), DBR-M (2,6-Dibromomescalin, **1**), 2-BR-6-Me-M (2-Bromo-6-methylmescalin; **6**) und 2-BR-6-CL-M (2-Bromo-6-chloromescalin; **7**)).



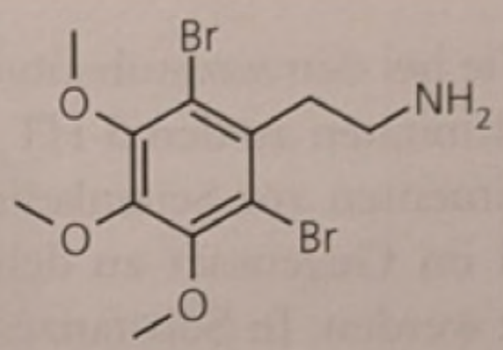
5

DMe-M



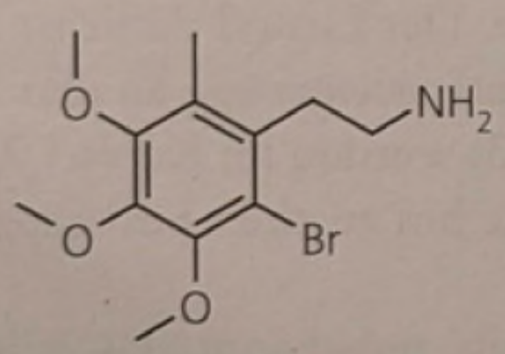
4

DCL-M



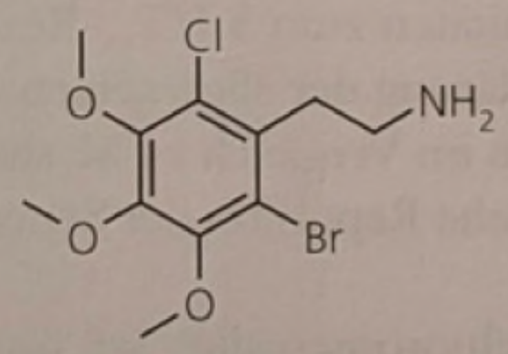
1

DBR-M



6

2-BR-6-Me-M



7

2-BR-6-CL-M

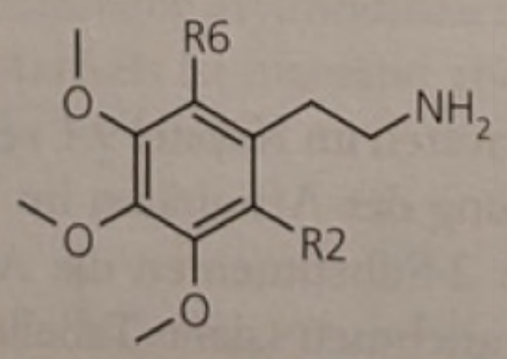
Bei den tetrasubstituierten Derivaten im Kapitel 9.1 zeichnete sich ab, dass das Einführen eines 2-Substituenten eine Erhöhung der Affinitäten im Vergleich zu Mescalin (**3**) bewirkt, und mit zunehmender Größe des 2-Substituenten die Affinitäten an allen drei untersuchten Serotoninrezeptor-Subtypen zunehmen (siehe Tabelle 2 im Kapitel 9.1). Alle geprüften *di*substituierten Mescalinanaloga (**1**, **4**-**7**, Tabelle 1) zeigten vergleichbare oder höhere Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren im Vergleich zu den *mono*substituierten Mescalinanaloga, und am 5-HT_{1A}-Rezeptor konnte nochmals eine deutliche Affinitätssteigerung beobachtet werden. Die Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor sind beachtlich, da gewöhnlicherweise für Phenylalkylamine im Gegensatz zu den Tryptaminen oder Ergolinen (z.B. LSD) allgemein keine nennenswerten Affinitäten zu dieser Bindungsstelle beobachtet wurden [5]. So zeigte beispielsweise DBR-M (**1**, K_i= 22nM) gegenüber Mescalin (**3**, K_i= 2974nM) eine beachtliche Affinitätssteigerung um den Faktor ~135 und ist somit ein hochaffiner 5-HT_{1A}-Ligand.

Tabelle 1. Affinitäten zu den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren von Mescalin und 2,6-disubstituierten Analoga. K_i-Werte in nM [5].

Nr.	Name	5-HT_{1A} K_i [^{3}H]8-OH-DPAT (nM)	5-HT_{2A} K_i [^{3}H]Ketanserin (nM)	5-HT_{2C} K_i [^{3}H]Mesulergin (nM)
3	Mescalin	2974	4568	7752
5	2,6-Dimethylmescalin	45	879	1002
4	2,6-Dichloromescalin	86	659	801
1	2,6-Dibromomescalin	22	149	221
6	2-Bromo-6-methylmescalin	26	336	452
7	2-Bromo-6-chloromescalin	54	352	501

Wie bei den *mono*substituierten Mescalinanaloga (siehe Tabelle 2 im Kapitel 9.1) nehmen die Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren mit zunehmender Grösse der *ortho*-Substituenten zur Seitenkette zu. Bei den Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor konnte dieser Trend im Gegensatz zu den monosubstituierten Mescalinanaloga hier nur bedingt beobachtet werden: In Substanzen mit zwei Cl-Atomen (Substanz **4**) oder mit einem Cl- und Br-Atom kombiniert (Substanz **7**) scheint ein Cl-Atom der Affinität am 5-HT_{1A}-Rezeptor leicht abträglich zu sein. So sind die Me-substituierten Derivate **5** und **6** jeweils etwas affiner als die Cl-haltigen Analogen **4** und **7**, und die Br_2- und Br/Me-haltigen Derivate **1** und **6** zeigen die höchsten Affinitäten zum 5-HT_{1A}-Rezeptor. Der Grund dafür ist zurzeit nicht bekannt. Die Ideen zur Erklärung der allgemeinen Affinitätssteigerung an den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren im Vergleich zu Mescalin (**3**) wurden im Kapitel 9.1 diskutiert (Lipophilie und/oder sterische Repulsion der Seitenkette hin zu einer bevorzugten Konformation).

DF-M (2,6-Difluoromescalin) ist bis anhin unbekannt. Es wären theoretisch noch unzählige Mescalinanaloga des Typs **8** denkbar (z.B. Kombinationen von R2 und R6 mit F, Cl, Br, I, Me, Et etc.; dies auch bei weiteren Scalinen des Kapitels 8.4).



8

Die nächste Klasse, der man zwei Substituenten hinzufügen kann, um potenziell pharmakologisch aktive Substanzen zu erhalten, ist die der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine (Kapitel 8.5). In Bezug auf die psychedelische Wirksamkeit wurde bis anhin nur das Trimethylderivat DOTMA (Julia; **9**) geprüft (Abb. 2) [6]. Obwohl DOTMA (**9**; 70mg und 7–9h) deutlich schwächer als die ihm zugrundeliegende psychedelische Verbindung DOM (**10**; 3–10mg und 14–20h, siehe auch Kapitel 8.5.4) ist, zeigte es immer noch eine psychede-

lische Aktivität, wenn auch verschieden von DOM (**10**). Es ist offenbar das erste bekannte Psychedelikum mit einem vollständig substituierten Phenylring. Interessant ist auch der Vergleich mit der tetrasubstituierten, dimethylierten Verbindung GANESHA (**11**; siehe Kapitel 9.1): Durch das Einführen einer 3-Methylgruppe in DOM (**10**) wird das resultierende GANESHA (**11**) im Menschen bereits deutlich weniger potent, die Wirkzeit ist jedoch eher noch gesteigert (Abb. 2) [7]. Erst durch das 3,6-Dimethylieren zu DOTMA (**9**) erfolgt nebst der erneuten Wirkungsabschwächung eine deutliche Senkung der Wirkdauer. Es stellt sich natürlich auch die Frage nach dem dritten Analog, dem 6-Me-DOM (**12**). Es ist eine derzeit unbekannte Verbindung; es gibt erste Hinweise, dass solche Strukturen ebenfalls aktiv sind, sie wurden im Kapitel 9.2 diskutiert.

Auch wenn durch das Einführen der 3,6-Dimethylsubstituenten in DOM (**10**) eine deutliche Wirkungsabschwächung erfolgt, ist wiederum eine enorme Anzahl an potenziell aktiven Derivaten des Typs denkbar. Veranschaulicht soll das an einem der potentesten

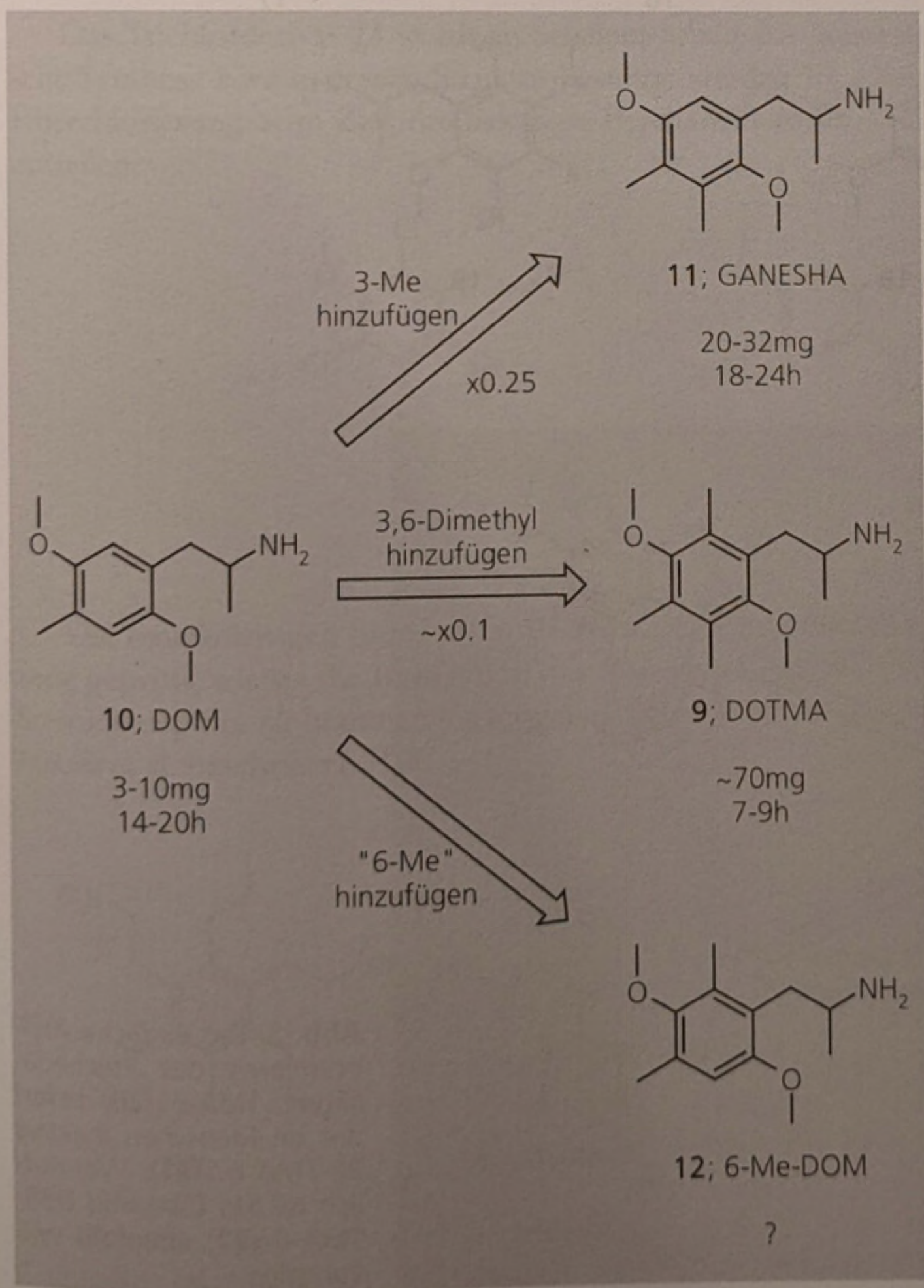
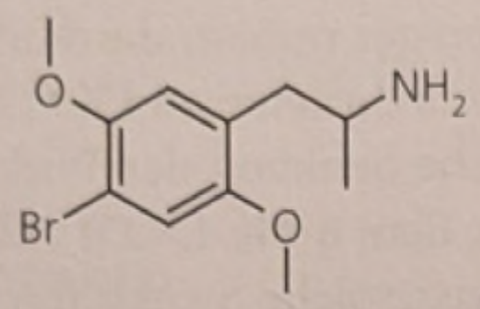
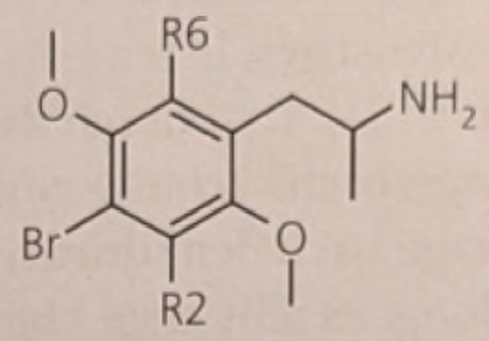


Abb. 2. Diverse Arylmethylierungen des Psychedelikums DOM (**10**) und die Auswirkung auf die Humandosis und Wirkdauer.

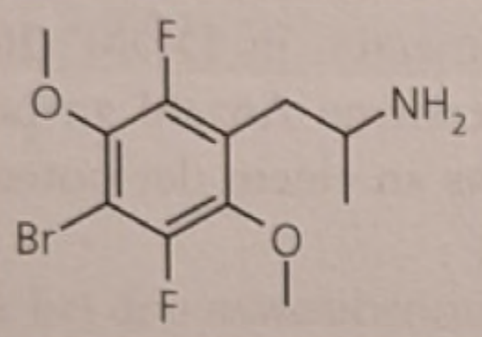
2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine, namentlich DOB (**13**) werden; so ließe sich theoretisch eine Vielfalt an Substituenten auf den Einfluss auf die Rezeptoraffinitäten und andere pharmakologischen Eigenschaften prüfen (z.B. Strukturen **14**-**18** und generell **19**).



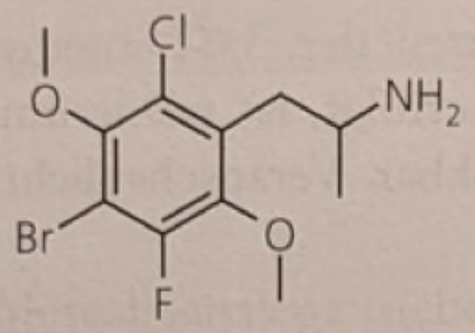
13; DOB



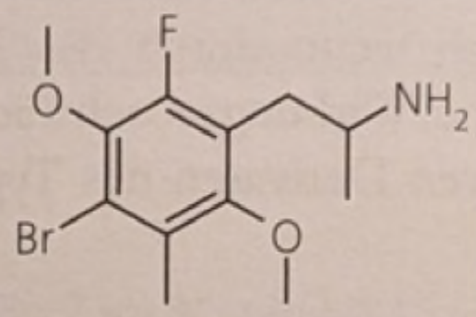
14



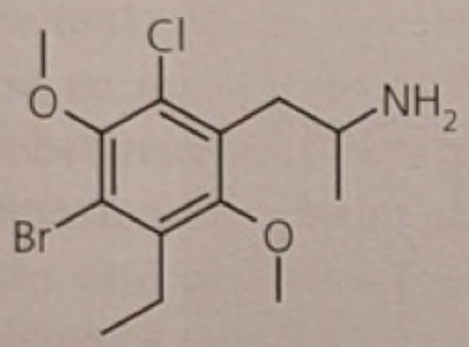
15



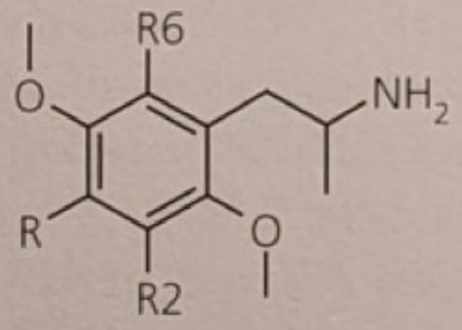
16



17



18



19

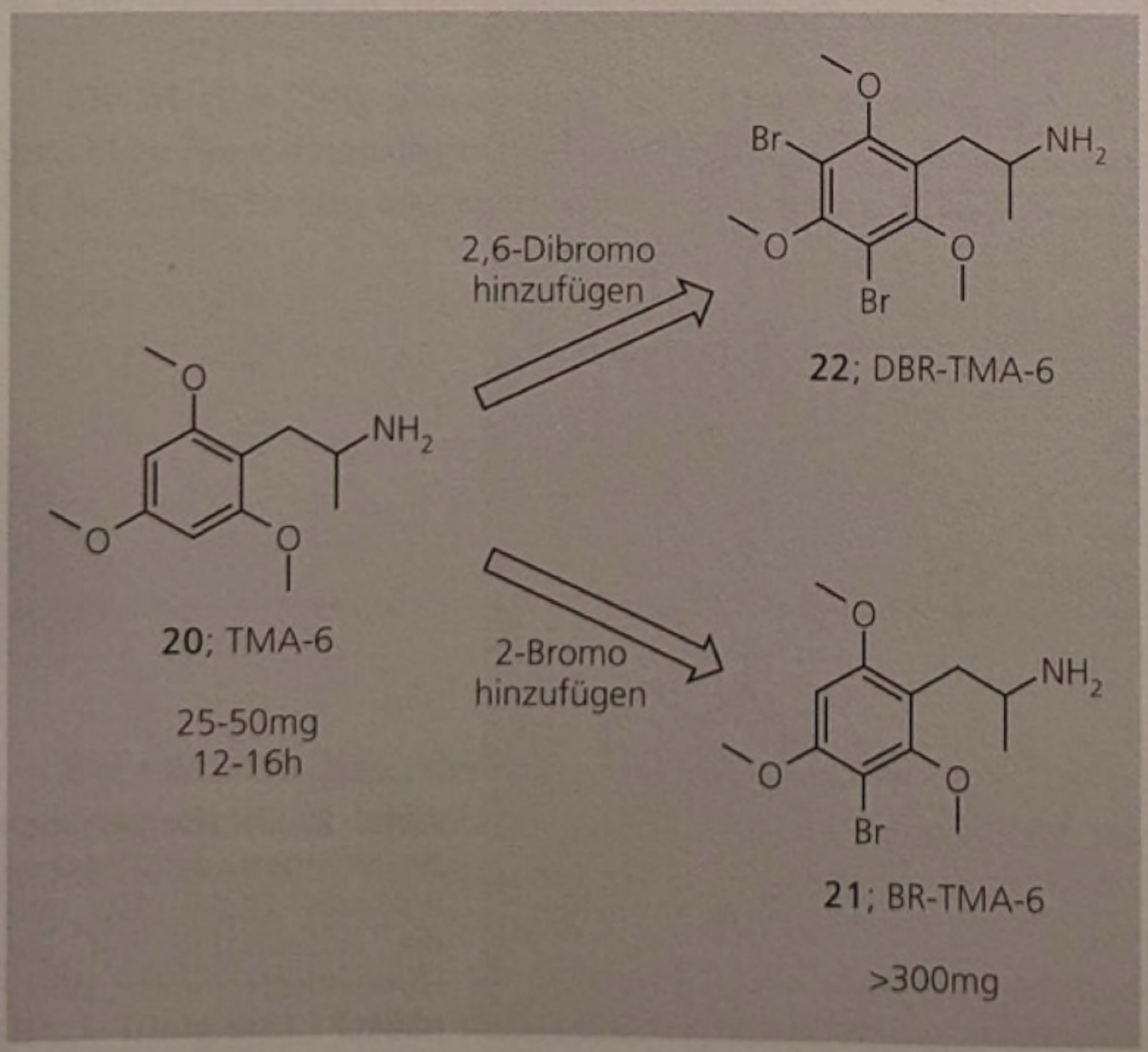
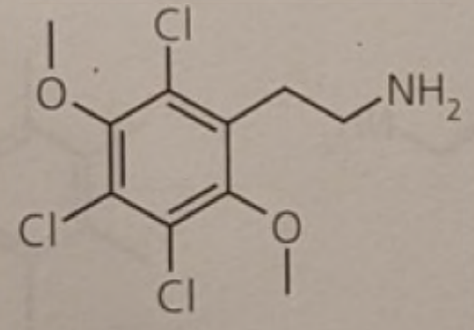


Abb. 3. Das einfache Arylbromieren des Psychedelikums TMA-6 (**20**) liefert das im Menschen inaktive BR-TMA-6 (**21**). Vermutlich ist das Dibromid DBR-TMA-6 (**22**) ebenfalls wirkungslos.

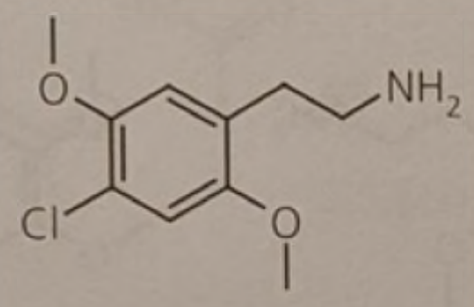
Die dritte Möglichkeit, von welcher man potenziell aktive Strukturen diskutieren kann, geht von den 2,4,6-trisubstituierten Phenylalkylaminen aus (Kapitel 8.6). Bis anhin existieren keine Substanzen, so dass keine Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt werden können. Aus Kapitel 9.2 geht jedoch hervor, dass TMA-6 (**20**) durch Monobromierung zu BR-TMA-6 (**21**) die psychoaktive Wirkung verliert. Dies lässt vermuten, dass auch das dibromierte Derivat DBR-TMA-6 (**22**) eine inaktive Substanz wäre (Abb. 3). Klar, mit Brom-Atomen handelt es sich um eher große Substituenten, und kleinere wie F oder Me könnten möglicherweise eine Aktivität aufrechterhalten. Denkbar ist, dass im Falle von BR-TMA-6 (**21**) durch den Bromsubstituenten die erforderliche Bindungsorientierung zum 5-HT_{2A}-Rezeptor weitgehend gestört ist. Möglicherweise würde eine im Vergleich zu TMA-6 (**20**) potentere 2,4,6-trisubstituierte Verbindung zwei (kleine?) zusätzliche Substituenten hin zu einer pentasubstituierten Verbindung zulassen, um aktive Substanzen zu erhalten.

10.2. Übersicht weiterer pentasubstituierter Derivate

Das Trichlorderivat **23** wurde in Straßenproben aus Japan detektiert, und durch chemische Synthese konnte dessen Struktur bestätigt werden [8]. Diskutiert wurde eine mögliche Überchlorierung beim Ziel, das bekannte Psychedelikum 2C-C (**24**; siehe Kapitel 8.5.9) herzustellen.



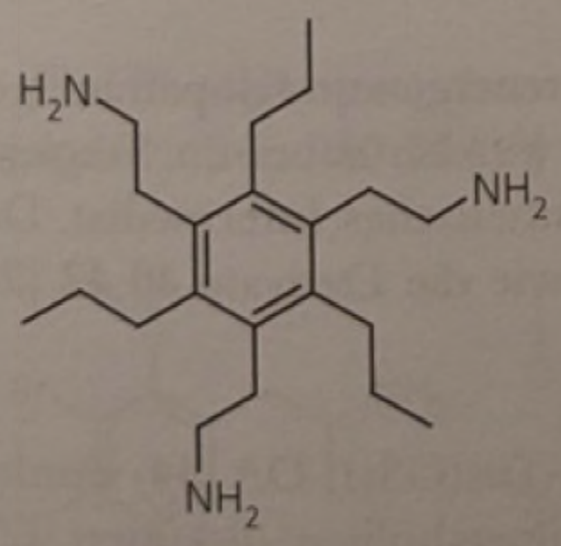
23



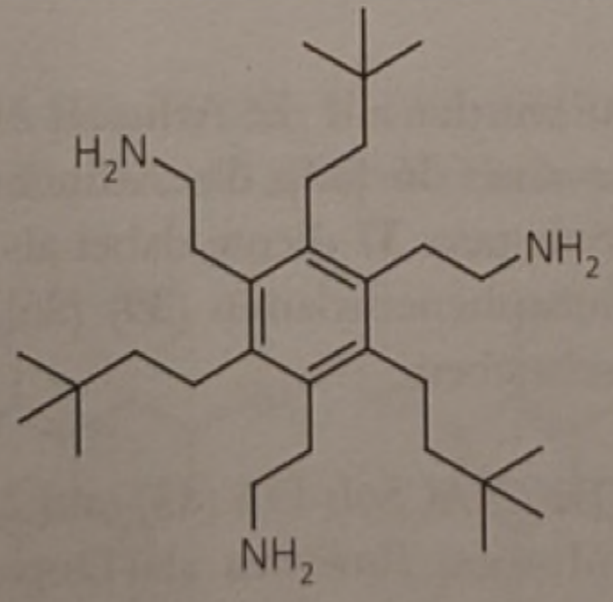
24

2C-C

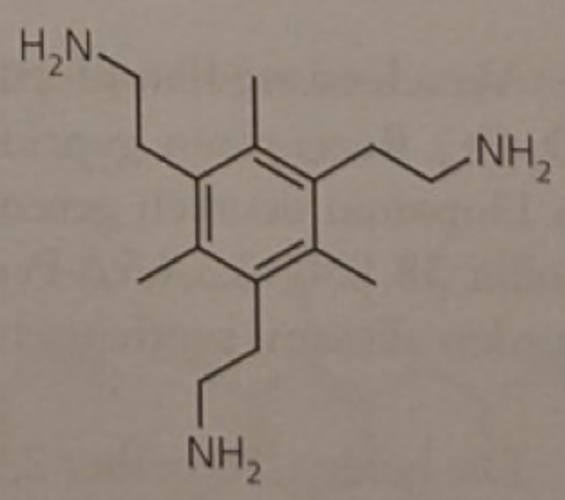
Die tentakelartigen Substanzen **25**-**26** wurden hergestellt und als amphipathische Benzene geprüft, wie sie die Interaktion des Östrogenrezeptors α mit einem Coactivator dieses Steroidrezeptors zu hemmen vermögen [9]. Ähnliche Substanzen, so auch **27**, wurden von *Hisaki* et al. beschrieben [10].



25

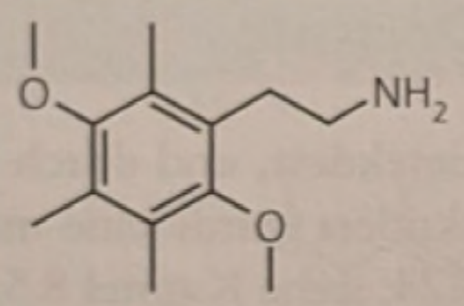


26

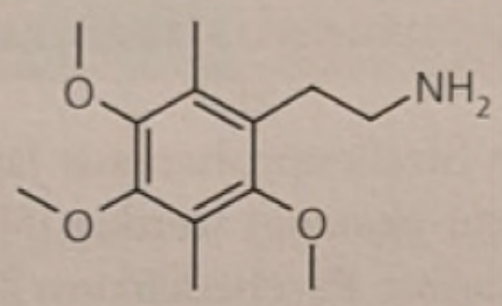


27

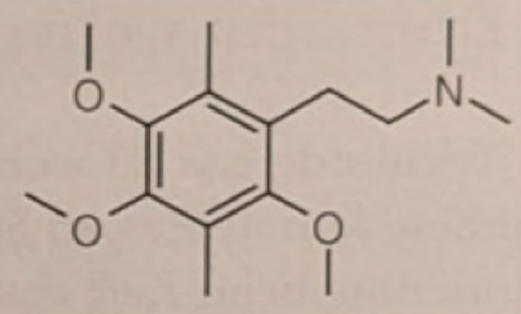
Verbindung **28** wurde als synthetisches Intermediat [11] beschrieben und auf die Interaktion mit Aminoxidase geprüft [12], Derivat **29** diente als Intermediat [13] und wurde zusammen mit **30** zur Studie des Mechanismus von der Inaktivierung der Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) verwendet [14]. Das Tetramethoxyderivat **31** ist in einem Patent als synthetisches Intermediat erwähnt [15]. Im Jahre 1955 beschrieben *Benington* et al. die Synthese von 2,3,4,5,6-Pentamethoxyphenethylamin (**32**) [16], und später wurde es unter anderem auf die biologische Deaminierungsrate durch Aminoxidase zusammen mit anderen methoxylierten Phenethylaminen untersucht [17, 18] (siehe Tabelle 1 im Kapitel 8.6). Ein Vergleich der Aktivität in der *Conditioned avoidance response* an Ratten (*i.v.*) zeigte, dass von **32** eine etwa sechsmal tiefere Dosis benötigt wird als von Mescalin (**3**) [19]. Die physiologische Verteilung von **32** im Gehirn, Leber und Plasma der Ratte wurde ebenfalls bestimmt [19]. Das Pentamethylderivat **33** wurde ebenfalls von *Benington* et al. beschrieben [20]. Substanz **34** wurde auf die Interaktion mit noradrenergen und dopaminergen Neuronen geprüft [21]. Das tritiierte Dopamin **35** wurde synthetisch beschrieben [22].



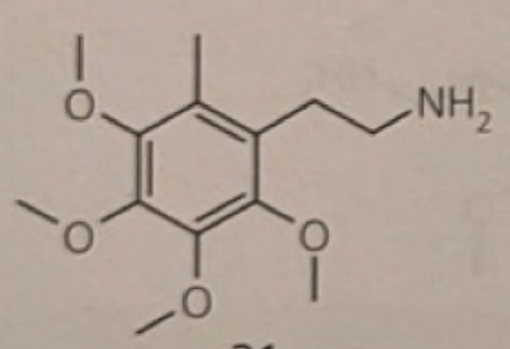
28



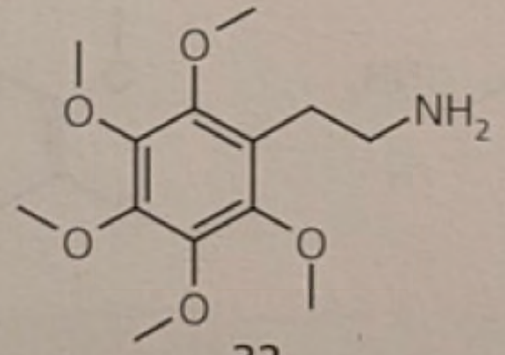
29



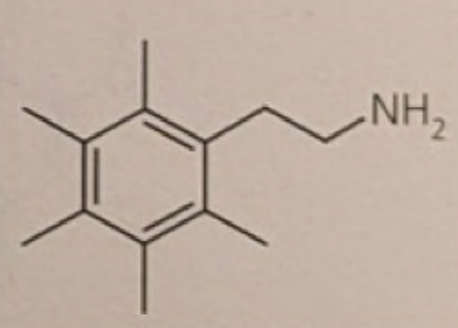
30



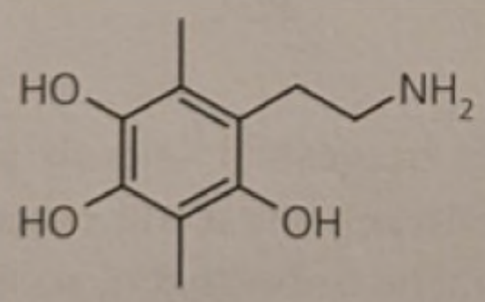
31



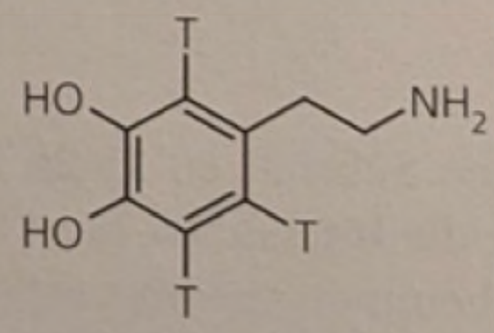
32



33



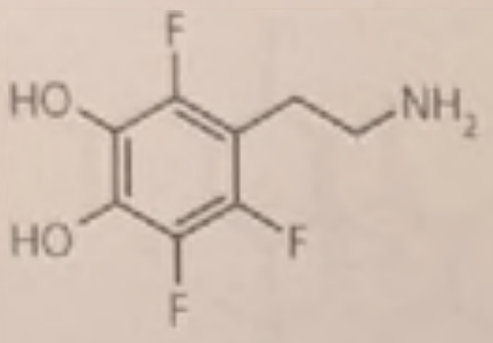
34



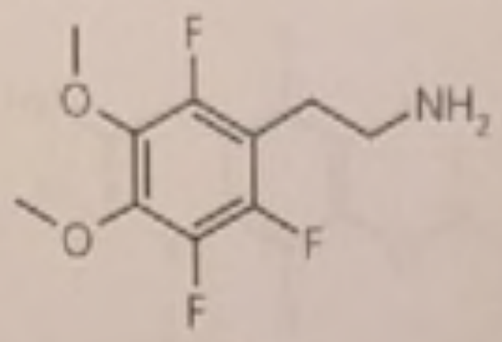
35

Verschiedene Fluordopamine wurden auf die Affinität zu adrenergen und dopaminergen (D_1-D_4) Rezeptoren geprüft, so auch **36** [23]; die Affinitäten wurden dabei im Vergleich zu Dopamin deutlich gesenkt. Substanz **37** diente dabei als synthetisches Intermediat. Das Anilin **38** [24], 2,3,4,5,6-Pentafluorphenethylamin (**39**) [25], sowie die Derivate **40**-**42** [26] wurden allesamt synthetisch beschrieben.

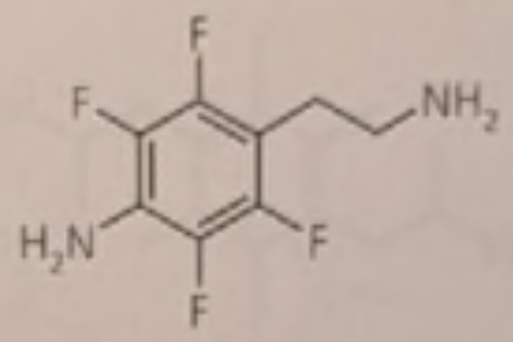
Die beiden Thioether 2,5,6-Tris(*N*ACSyl)-DA (**43**) und 2,5,6-Tris(GSyl)-DA (**44**) wurden im Zusammenhang mit dem Morbus *Parkinson* als Dopaminmetaboliten diskutiert [27, 28]. Sowohl *N*-Acetylcystein als auch Glutathion können nucleophil an chinoide Systeme addieren.



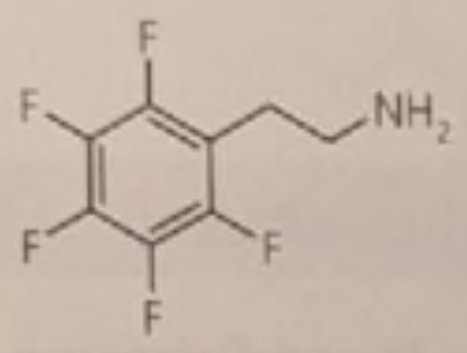
36



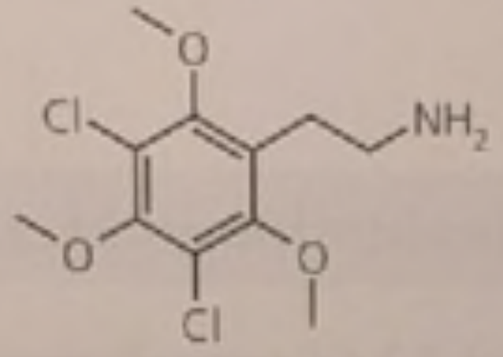
37



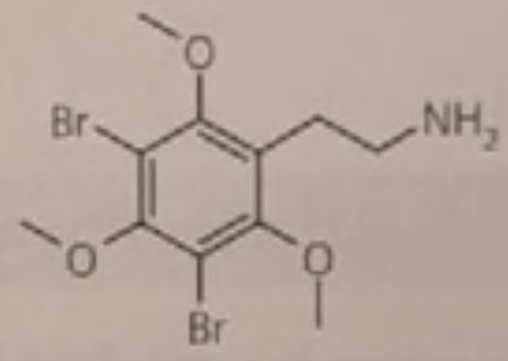
38



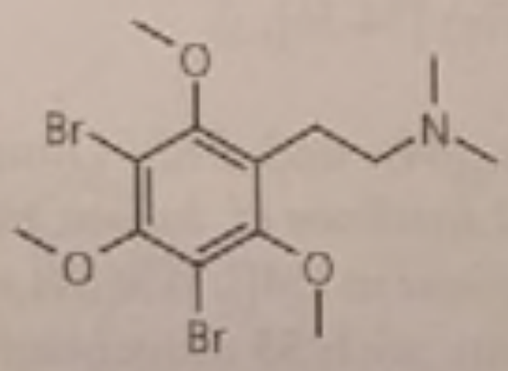
39



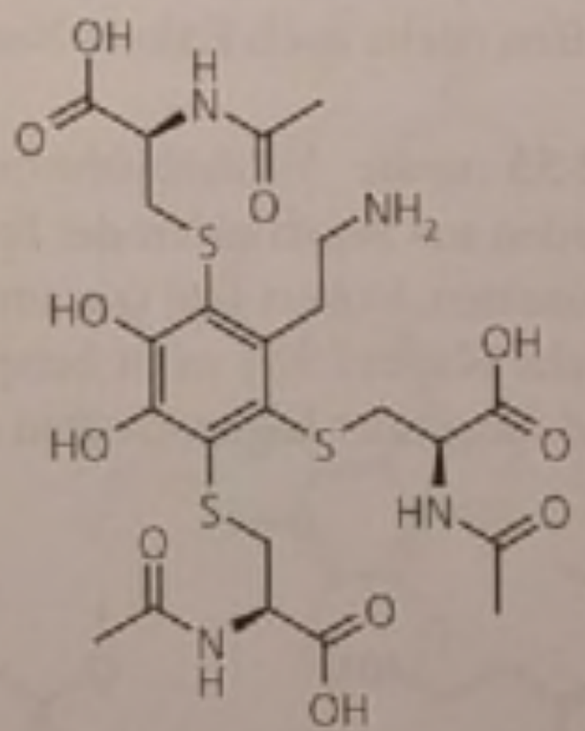
40



41

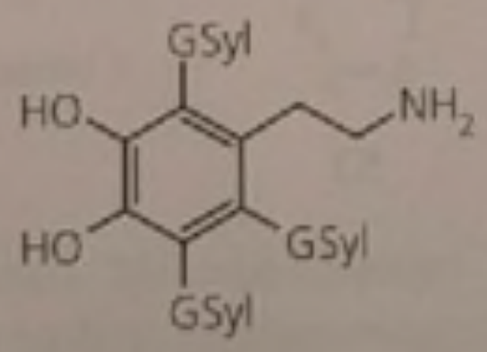


42



43

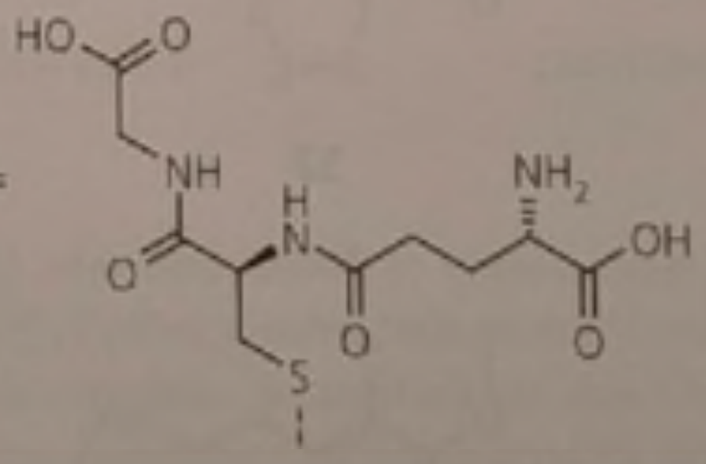
2,5,6-Tris(NACSyl)-DA



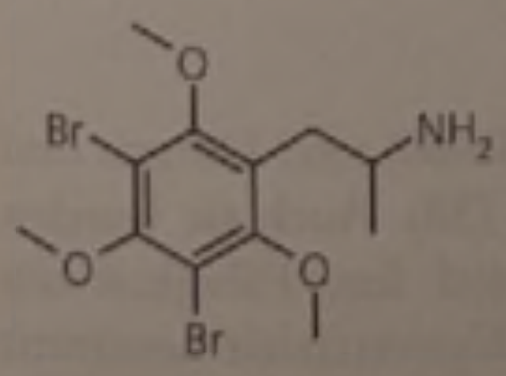
44

2,5,6-Tris(GSyl)-DA

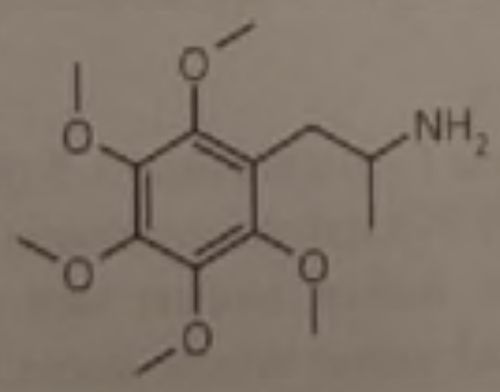
GSyl =



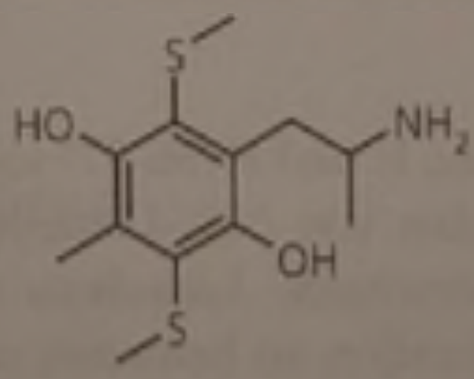
Die Phenylisopropylamine **45** [26], **46** [29], **47** [30], **48** [31], **49** [32] (könnte ein bivalenter Ligand sein) und **50**-**51** [33] wurden in der Literatur erwähnt.



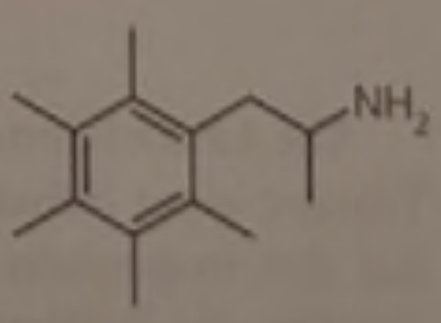
45



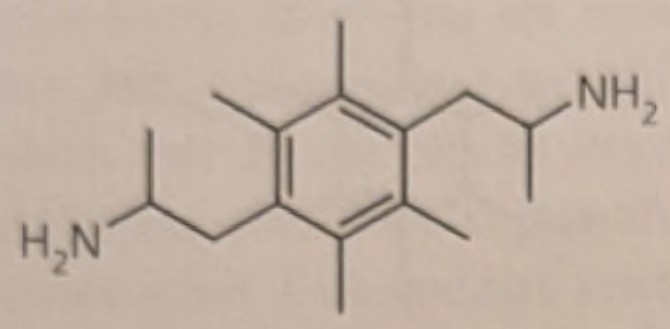
46



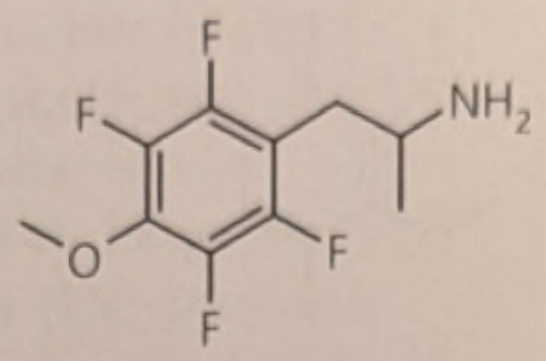
47



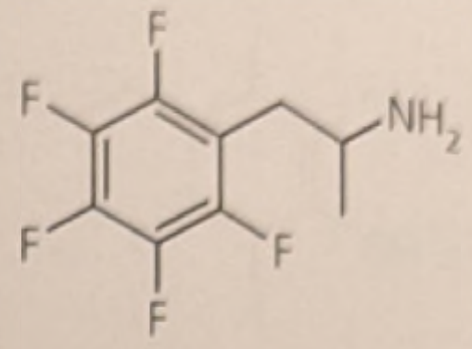
48



49



50

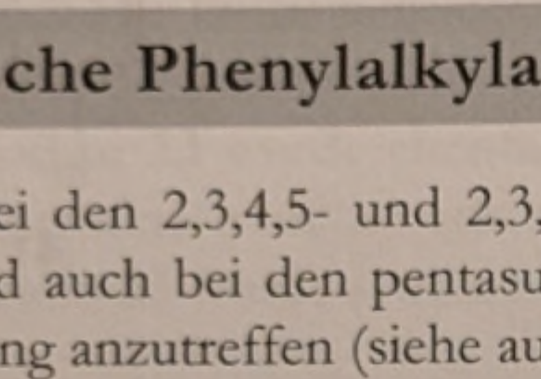


51

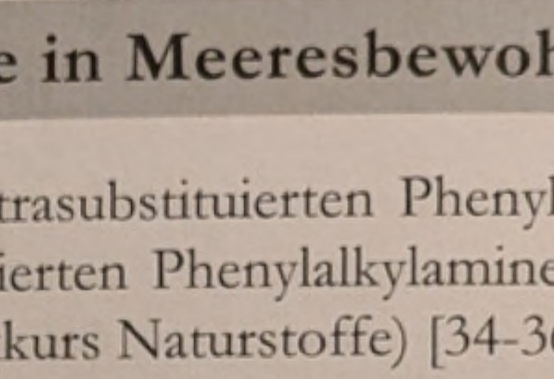
10.3. Exotische Phenylalkylamine in Meeresbewohnern

Wie schon bei den 2,3,4,5- und 2,3,4,6-tetrasubstituierten Phenylalkylaminen (Kapitel 9.1 und 9.2), sind auch bei den pentasubstituierten Phenylalkylaminen einige Vertreter in mariner Umgebung anzutreffen (siehe auch Exkurs Naturstoffe) [34-36].

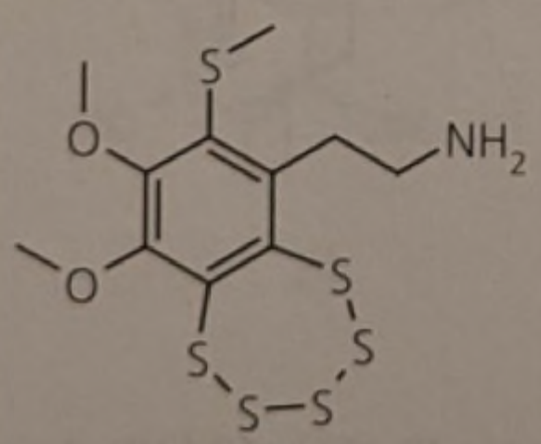
Die Varacinderivate **52**-**53** sowie 5-(Methylthio)varacin (**54**) und *N*,*N*-Dimethyl-5-(Methylthio)varacin (**55**) wurden aus Seescheiden der Spezies *Lissoclinum* cf. *badium*, heimisch in der Inselregion von Mikronesien, isoliert [36] (zusammengefasst in [34]). Wie bei anderen Oligosulfiden beobachet (siehe Kapitel 9.1) weist beispielsweise auch **55** ausgeprägte cytotoxische (antimikrobielle und fungizide) Eigenschaften auf und hemmt selektiv die Proteinkinase C [36].



52

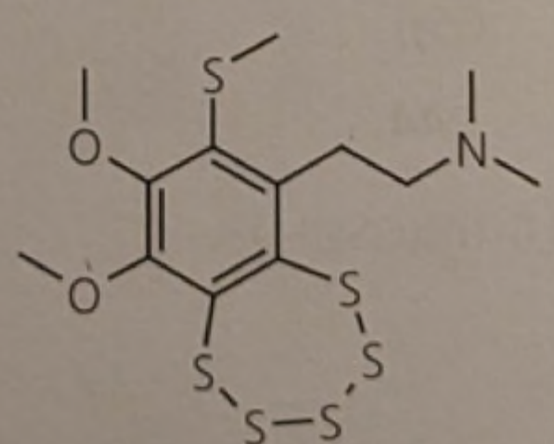


53



54

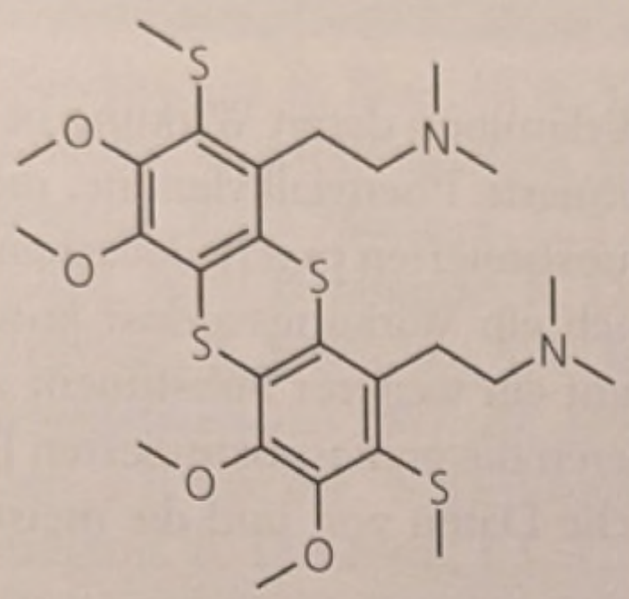
5-(Methylthio)varacin



55

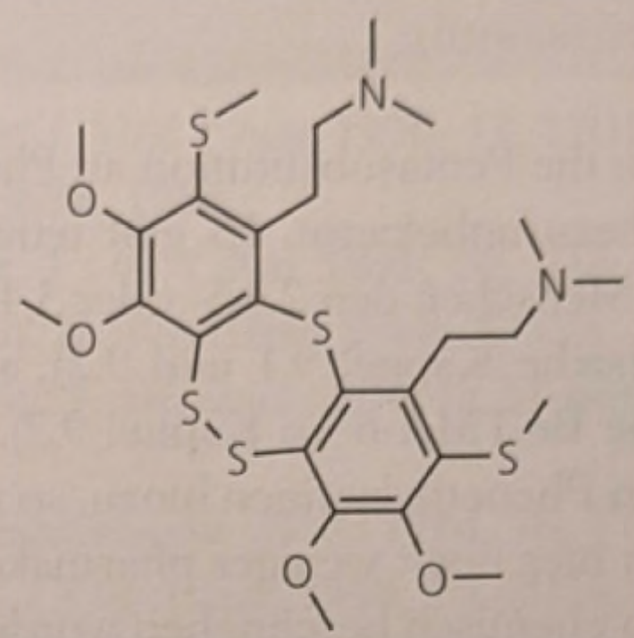
N,*N*-Dimethyl-5-(methylthio)varacin

Die Lissoclinotoxine E und F (**56**-**57**) sowie Lissoclibadine 1-3 (**58**-**60**) sind Dimere und Trimere einer Substrukur von *N*,*N*-Dimethyl-5-(methylthio)varacin (**55**). Auch sie wurden aus der tropischen Seescheide *Lissoclinum* cf. *badium* isoliert und auf ihre Fähigkeit hin geprüft, die Zellprofileration zu hemmen, und weiter wurde deren Cytotoxizität bestimmt [35]. Lissoclibadin 2 (**59**) wurde als die interessanteste Verbindung bezeichnet.



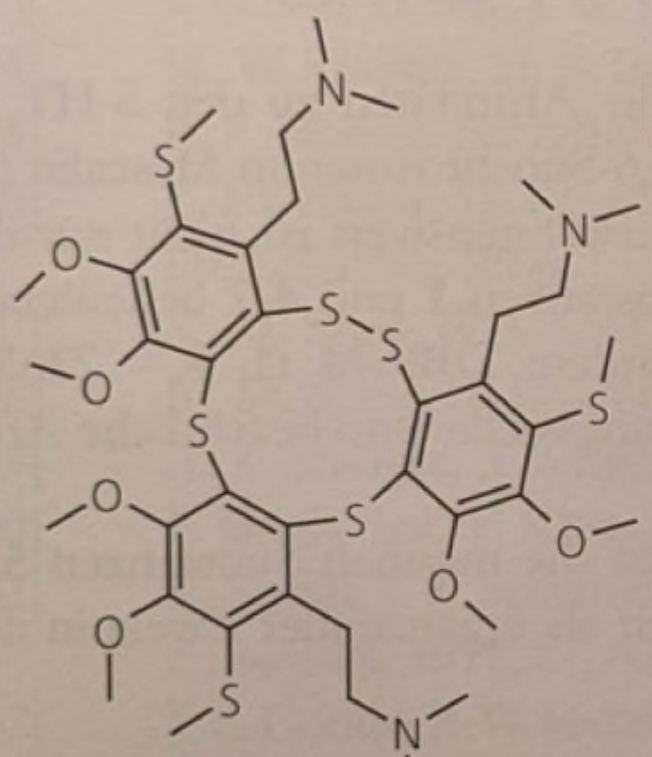
56

Lissoclinotoxin E



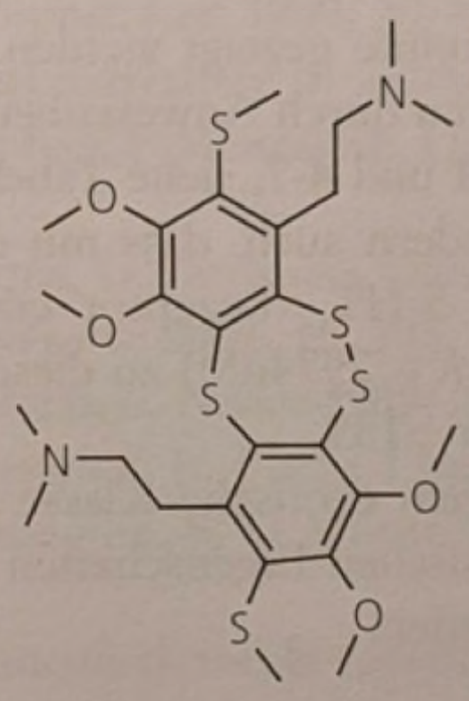
57

Lissoclinotoxin F



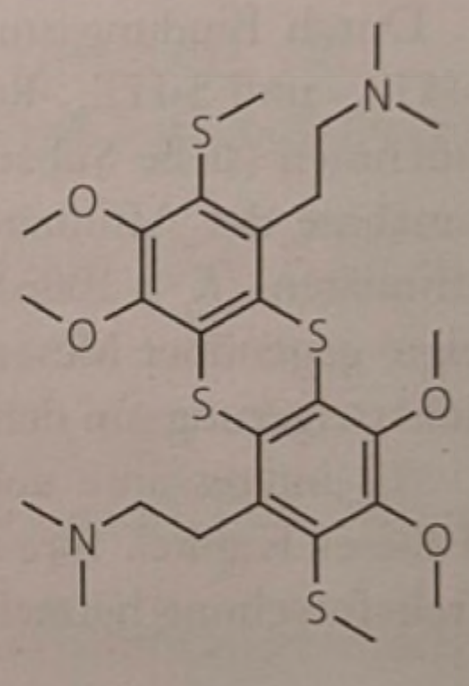
58

Lissoclibadin 1



59

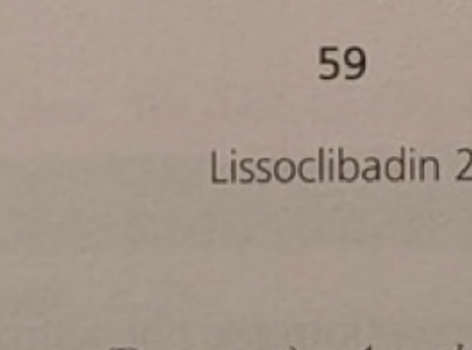
Lissoclibadin 2



60

Lissoclibadin 3

In der marinen Moostierchenart (Bryozoa) *Amathia convoluta* wurde eine Reihe von Arylalkylaminen isoliert (zusammengefasst in [37]). Nebst tetrasubstituierten Convolutamin-derivaten (siehe Kapitel 9.2) wurde aus *Amathia convoluta*, gesammelt an der Ostküste von Tasmanien, auch das strukturell interessante Tribromderivat Convolutamin H (**61**) isoliert.



61

Convolutamin H

Zusammenfassung

Inwiefern die Pentasubstitution an Phenylalkylaminen deren Wirkung beeinflusst, ist im Moment nahezu unbekannt. Es gibt tetrasubstituierte Phenylalkylamine, die bezüglich der Wirkung im Menschen den 2,4,5- oder 3,4,5-trisubstituierten psychedelischen Derivaten verwandt sind (siehe Kapitel 9.1 und 9.2), aber auch ein Wirkungsverlust konnte beobachtet werden (siehe Br-TMA-6 im Kapitel 9.2). Kommt ein weiterer Substituent zu diesen tetrasubstituierten Phenethylaminen hinzu, so resultieren die pentasubstituierten Phenylalkylamine. Es liegen hier noch weniger pharmakologische Daten vor, und die meisten Substanzen sind lediglich chemisch beschrieben worden.

Zumindest die Verbindung DBR-M (**1**) zeigte in Tiermodellen (Drug-Discrimination-Studie) eine etwas höhere Potenz als Mescalin (**3**), und DOTMA (**9**) ist vermutlich das erste pentasubstituierte Phenylalkylamin überhaupt, das im Menschen geprüft wurde und sich zudem als psychedelisch erwies.

Durch Bindungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Affinitäten zu den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren durch Anwesenheit von 2,6-Substituenten in Mescalin (**3**) zunehmen (siehe Substanzen **1** und **4-7**, siehe Tabelle 1). Erwähnenswert ist nicht nur die Zunahme der Affinitäten, sondern auch, dass mit den Substanzen **1** und **4-7** bedeutende Affinitäten (K_i< 100nM) am 5-HT_{1A}-Rezeptor erzielt wurden: DBR-M (**1**, K_i= 22nM) zeigte gegenüber Mescalin (**3**, K_i= 2974nM) zu dieser Bindungsstelle eine beachtliche Affinitätssteigerung um den Faktor ~135.

Als interessante und zugleich exotische Klasse ergänzen die marinen Substanzen **52-61** dieses Kapitel. Ihre cytotoxischen Eigenschaften könnten als ergänzender Zweig in der Krebsforschung betrachtet werden.

Literatur

[1] M. A. Parker. Studies of perceptiotropic phenethylamines: determinants of affinity for the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, West Lafayette, Indiana, 1998.

[2] A. Heffter. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3004.

[3] J. H. Pardanani, J. L. McLaughlin, R. W. Kondrat, R. G. Cooks. *Lloydia* **1977**, *40*, 585.

[4] T. H. McLean. Conformationally-restricted analogues of hallucinogenic phenethylamines as functionally-selective agonists of the 5-HT_{2A} receptor. Purdue University, 2005.

[5] D. E. Nichols. Persönliche Mitteilung, 2010.

[6] P. Rausch. Persönliche Mitteilung, 2000.

[7] A. T. Shulgin, A. Shulgin. *PiHKAL – A Chemical Love Story*. Transform Press: Berkeley, CA, 1995.

[8] J. Suzuki, M. Takahashi, M. Nagashima, T. Seto, K. Mori, S. Ogino. *Tokyo-to Kenko Anzen Kenkyu Senta Kenkyu Nenpo* **2008**, *59*, 85.

[9] J. R. Gunther, T. W. Moore, M. L. Collins, J. A. Katzenellenbogen. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 282.

[10] I. Hisaki, S.-I. Sasaki, K. Hirose, Y. Tobe. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *4*, 607.

[11] L. I. Smith, S. Wawzonek, H. C. Miller. *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 229.

[12] L. C. Clark, Jr., R. P. Fox, R. Morin, F. Benington. *J. Nerv. Ment. Dis.* **1956**, *124*, 466.
[13] R. I. T. Cromartie, J. Harley-Mason. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3525.
[14] R. T. Borchardt, J. R. Reid, D. R. Thakker. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1201.
[15] J. K. T. Koho. Quinone deriates. JP58083698, 1983.
[16] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 102.
[17] L. C. Clark, Jr., F. Benington, R. D. Morin. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 353.
[18] J. R. Smythies, R. J. Bradley, V. S. Johnston, F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr. *Psychopharmacologia* **1967**, *10*, 379.
[19] I. Cohen, J. F. Fischer, W. H. Vogel. *Psychopharmacol. (Berl.)* **1974**, *36*, 77.
[20] F. Benington, R. D. Morin, J. L. C. Clark. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 2034.
[21] R. T. Borchardt, S. K. Burgess, J. R. Reid, Y.-O. Liang, R. N. Adams. *Mol. Pharmacol.* **1977**, *13*, 805.
[22] C. Filer, D. Orphanos, R. Seguin. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 975.
[23] J.-Y. Nie, D. Shi, J. W. Daly, K. L. Kirk. *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 318.
[24] M. W. Shaffer, M. S. Platz. *Tetrahedr. Lett.* **1989**, *30*, 6465.
[25] R. F. Maisey. Pentafluorophenyl derivatives of alkylamines. GB901892, 1962.
[26] E. Eidebenz, M. Reiser, W. Stephan, P. Marquardt. Derivatives of β-phenethylamine. DE1226596, 1966.
[27] X. M. Shen, B. Xia, M. Z. Wrona, G. Dryhurst. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 1117.
[28] X.-M. Shen, G. Dryhurst. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 393.
[29] A. T. Shulgin, T. Sargent, C. Naranjo. *Nature* **1969**, *221*, 537.
[30] P. Jacob, 3rd, T. Kline, N. Castagnoli, Jr. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 662.
[31] F. Antun, J. R. Smythies, F. Benington, R. D. Morin, C. F. Barfknecht, D. E. Nichols. *Experientia* **1971**, *27*, 62.
[32] F. E. Condo, R. W. Martin. Dicyanoalkyl-and dicyanoalkenylpolyhydrocarbylxylylenes. US2891088, 1959.
[33] R. Filler, W. L. White. *J. Chem. Soc. Sect. C: Org.* **1971**, *11*, 2062.
[34] L. S. Konstantinova, O. A. Rakitin. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2617.
[35] T. Oda, T. Fujiwara, H. Liu, K. Ukai, R. E. P. Mangindaan, M. Mochizuki, M. Namikoshi. *Mar. Drugs* **2006**, *4*, 15.
[36] R. S. Compagnone, D. J. Faulkner, B. K. Carté, G. Chan, A. Freyer, M. E. Hemling, G. A. Hofmann, M. R. Mattern. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12785.
[37] H. Hashima, M. Hayashi, Y. Kamano, N. Sato. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1757.

Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie

Grundlegendes zu Rezeptoren und Arbeits- oder Signalproteinen

Es gibt viele unterschiedliche Proteine im Körper, die eine Bindungsstelle besitzen, an die ein körpereigener oder fremder Stoff (Ligand) andocken kann, wodurch dann ein bestimmter Effekt an diesem Protein ausgelöst wird. Solche Proteine eignen sich hervorragend als Target für Arzneistoffe. Diese Proteine können nach ihrer Funktion klassifiziert werden. So kann man Enzyme, die an der Umwandlung von Stoffen beteiligt sind, als Arbeitsproteine bezeichnen und Rezeptoren eher als Signalproteine. Auf den folgenden Seiten soll zunächst einmal ein Streifzug quer durch die Enzyme unternommen werden und im Anschluss werden dann unterschiedliche Arten von Rezeptoren erläutert. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf wichtige Begriffe (wie Agonist, Antagonist, Funktionalität usw.) und Mechanismen (Blockade, allosterisches oder orthosterisches Binden, Mechanismen der Ligand-Proteininteraktion u.v.m.) gelegt.

Es ist schwierig, dieses Thema so grundlegend zu behandeln, dass alles bis ins Detail ohne Vorkenntnisse verstanden werden kann. Daher kann dieser Exkurs nicht die Lektüre eines Pharmakologiebuches ersetzen, sondern soll dazu dienen, Grundprinzipien der Pharmakologie und neuere Konzepte in einen Zusammenhang zu bringen, der thematisch im Bereich der Pharmakologie Relevanz hat und mit den Verbindungen, die in diesem Werk besprochen werden, eng verknüpft ist.

Rezeptoren und Enzyme haben mehrere Gemeinsamkeiten: Beides sind Proteine mit einer Bindetasche, an die ein Stoff binden kann. Rezeptoren sind meistens in eine Membran eingebunden und schwimmen nicht frei herum, wie das bei Enzymen oft der Fall ist. Ein Hauptunterschied ist aber, dass ein Stoff, der am Enzym als Substrat bindet, von ihm umgewandelt wird. Wenn ein Stoff als Ligand an einen Rezeptor bindet, dann bleibt der Ligand unverändert, aber der Rezeptor wird in seiner Konformation geändert oder zumindest konformativ fixiert. Außerdem ist es die Hauptaufgabe eines Rezeptors, ein chemisches Signal in weitere Information umzusetzen.

Welche Interaktionsmöglichkeiten kann es zwischen Molekülen und Proteinen geben?

Proteine bestehen aus vielen Aminosäuren und haben eine bestimmte Anordnung oder Konformation im Raum. Diese **Tertiärstruktur** bestimmt die Eigenschaften und Funktionen der Proteine, und nur leichte Änderungen des Milieus, sei es durch Hitze, pH-Änderung, bestimmte Ionen oder kleine Moleküle, können eine Konformationsänderung hervorrufen, die gravierende Folgen auf die Funktion des Proteins haben.

Die einzelnen Aminosäuren können in physiologischem Milieu, also im Wässrigen bei pH 7.4 protoniert sein und so selbst als *H*-Donor fungieren, wie das bei Arginin (Arg;

1), Lysin (Lys; **2**) und eventuell bei Histidin (His; **3**) der Fall sein kann. Asparaginsäure (Asp) und Glutaminsäure hingegen liegen als Aspartat- (**4**) und Glutamatanion (**5**) vor und können somit ein acides *H* akzeptieren und eine sogenannte Salzbrücke bilden (siehe auch Abb. 3). In Abb. 1 ist dargestellt, wie Glutamat mit zwei Wassermolekülen eine Art Netz ausbildet.

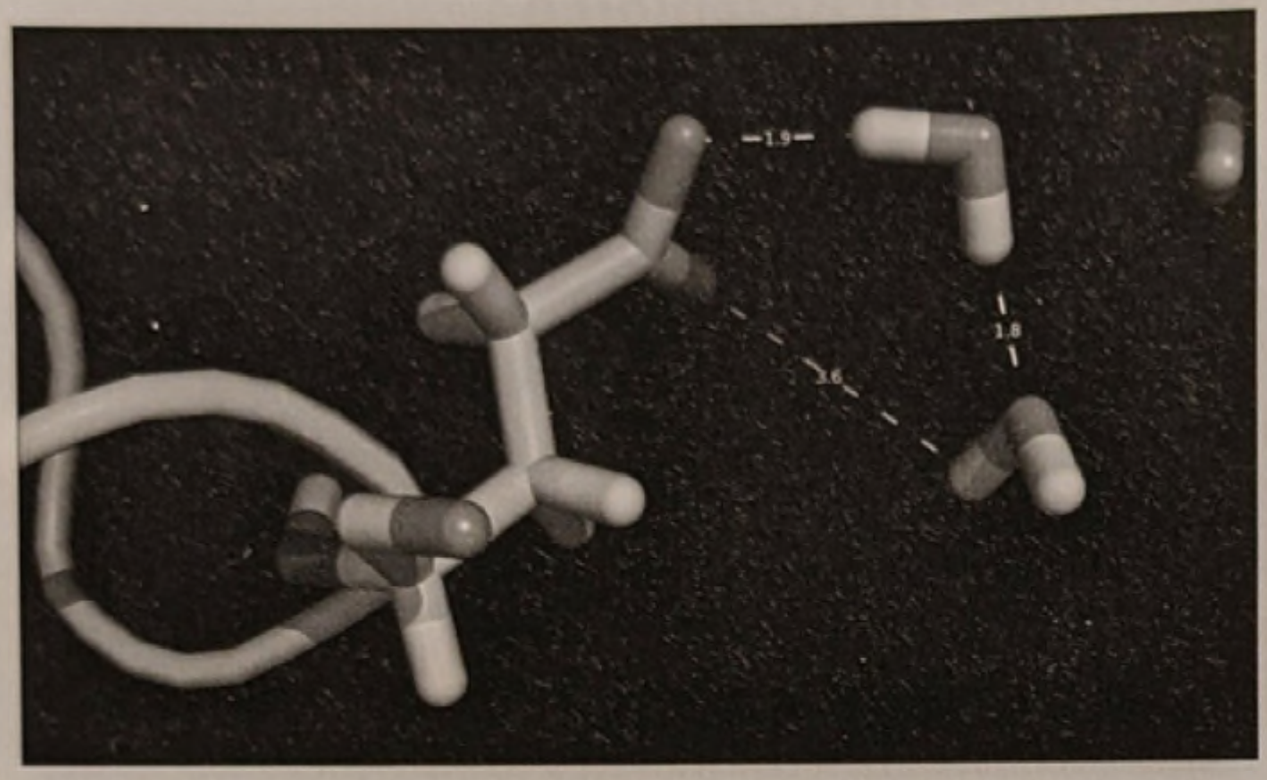


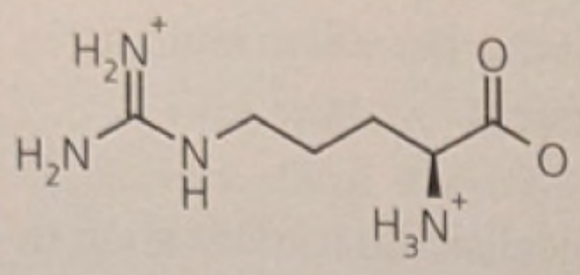
Abb. 1. Ausschnitt aus einem Protein; Wechselwirkung zwischen Glutamat und zwei Wassermolekülen.

Andere Aminosäuren wie Tryptophan (Trp; **6**), Phenylalanin (Phe; **7**) oder Tyrosin (Tyr; **8**) verfügen über ein aromatisches System und können mit aromatischen Molekülen hydrophobe Wechselwirkungen eingehen. In Abb. 2 ist ein klassisches π-π-Stacking zwischen zwei aromatischen Aminosäuren dargestellt.

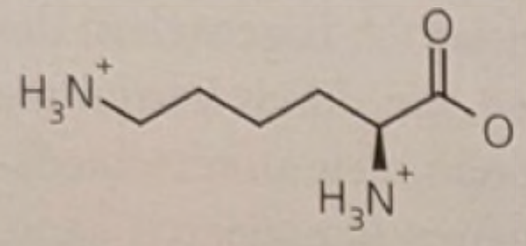
Abb. 2. Ausschnitt aus einem Protein; π-π-stacking zwischen Phenylalanin und Tyrosin.

Natürlich können auch andere Aminosäuren als *H*-Donor fungieren, die nicht als Kationen vorliegen, aber trotzdem ein azides *H* zur Verfügung haben, wie z. B. das phenolische Tyrosin (**8**). Anschließend eine Übersicht verschiedener Aminosäuren und deren Eigenschaften bei pH 7.4.

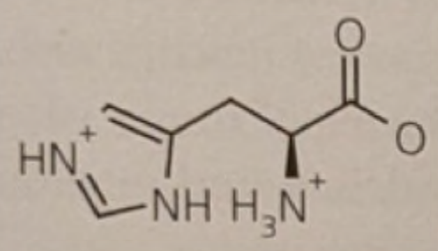
kationisch



1; L-Arg

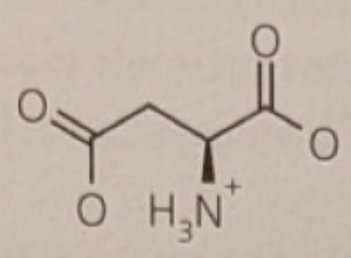


2; L-Lys

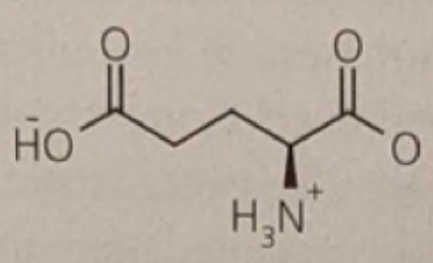


3; L-His

anionisch

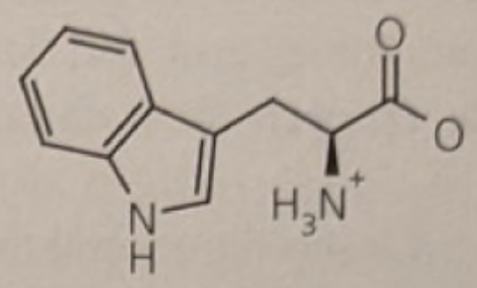


4; L-Asp

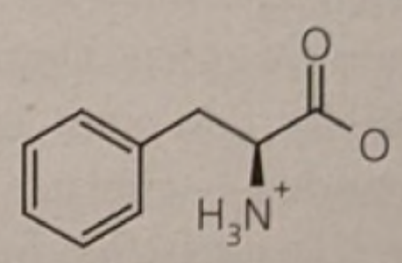


5; L-Glu

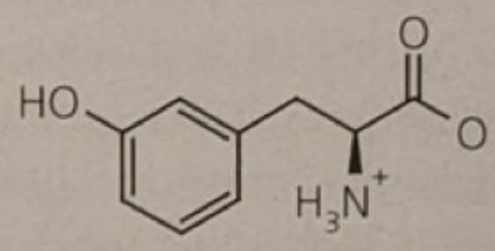
hydrophob



6; L-Trp



7; L-Phe



8; L-Tyr

Man darf nicht vergessen, dass all die Proteine von Wassermolekülen umgeben sind. Somit ist eine Bindetasche oder ein aktives Zentrum kein Hohlraum, sondern stets voll mit Wassermolekülen gefüllt, die ein Netz aus Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Wenn ein Ligand also in der Tasche binden soll, muss er zuvor das Wasser aus der Tasche verdrängen. Das Verdrängen an sich kostet ein gewisses Maß an Energie, in der Regel ist damit aber ein Netto-Energiegewinn verbunden, da das verdrängte Wasser sich nun zu den vielen anderen Wassermolekülen gesellen, und *H*-Brükken ausbilden kann. Nicht nur das Verdrängen von Wasser begünstigt eine Bindung eines Liganden an ein Protein. Das Ausbilden von *H*-Brückenbindungen zwischen *H*-Akzeptoren und *H*-Donoren in der Bindetasche ist ein weiteres Feature, das zu hohen Bindungsaffinitäten eines Liganden am Protein beiträgt. Abb. 3 zeigt Carazolol

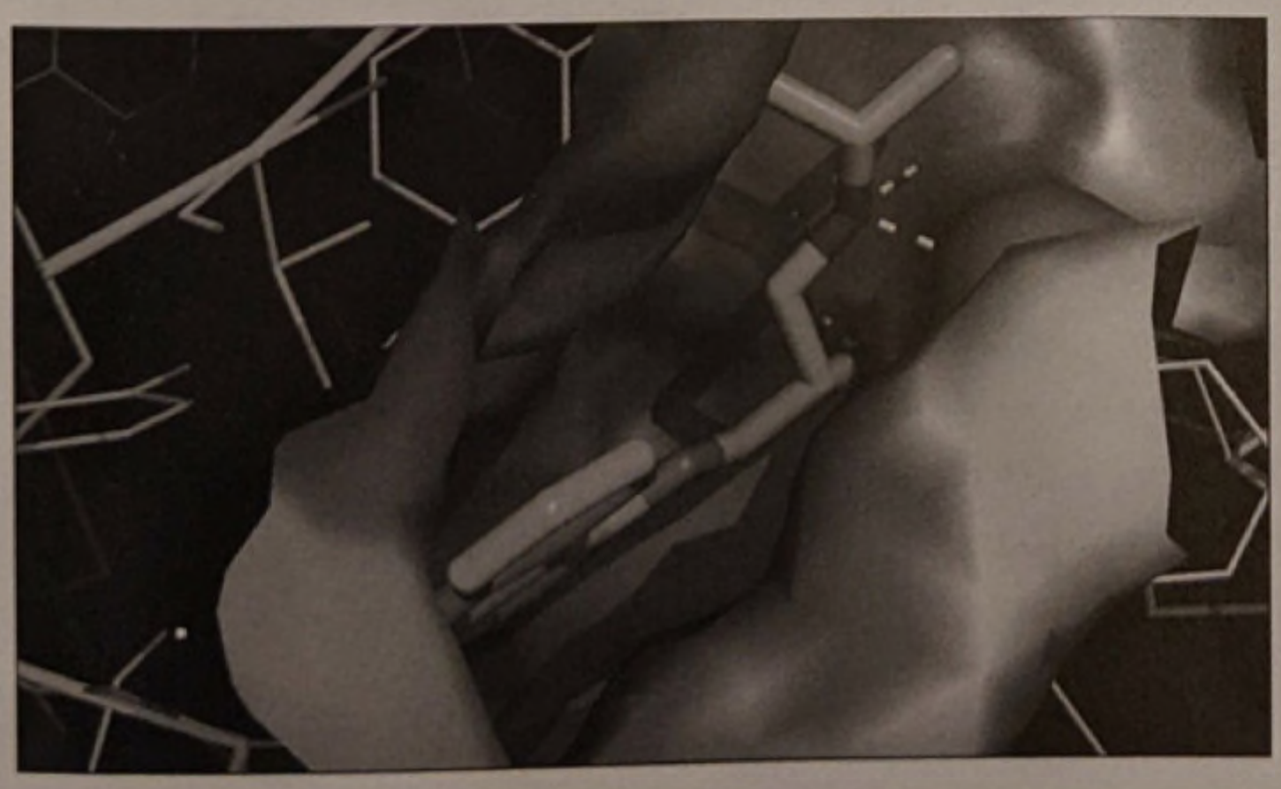


Abb. 3. Carazolol in der Bindetasche des humanen β_2-Rezeptors.

in der Bindetasche des humanen β_2-Rezeptors. Wasserstoffatome sind nicht gezeigt; die gestrichelten Linien markieren die Salzbrücke zwischen dem protonierten Stickstoff des Carazolols und den beiden Sauerstoffatomen eines Aspartats, die bei allen aminergen Rezeptoren die wichtigste Ligand-Protein-Wechselwirkung darstellt.

Durch die Interaktion eines Moleküls mit einem Protein ändert sich natürlich auch in einem gewissen Maß die Konformation des Proteins. Das kann zur Folge haben, dass sich seine Eigenschaften ändern und die natürlich ablaufenden Prozesse begünstigt oder gehemmt werden. Demzufolge kann man auch bezüglich einer bestimmten Eigenschaft des Proteins von einer aktiven oder inaktiven Konformation sprechen, die durch bestimmte Liganden begünstigt sein kann oder erschwert wird. Da ein Protein viele unterschiedliche Eigenschaften besitzen und mit verschiedenen anderen Proteinen interagieren kann, spricht man auch von **vielen unterschiedlichen aktiven oder inaktiven Zuständen**.

All diese Wechselwirkungen zwischen Ligand und Protein sind dynamische Prozesse. Nichts ist fest, alles unterliegt einer ständigen Neueinstellung von Gleichgewichtszuständen. Daher gibt man die Bindungsstärke eines Moleküls an ein Protein oft als Gleichgewichtskonstante *K* an, die das Verhältnis zwischen gebundenen und ungebundenen Molekülen wiederspiegelt.

Solche Arbeits- oder Signalproteine lassen sich grob in mehrere Klassen unterteilen, die im Folgenden kurz abgehandelt werden sollen. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Klassen gelegt, mit denen Substanzen dieses Buches interagieren können: Zunächst werden ausführlich **Enzyme** besprochen und dabei bereits einige molekulare Konzepte erklärt. Im Anschluss folgen **ligandgesteuerte Ionenkanäle** und schließlich **GPCRs**. In diesem Teil werden Begriffe wie Agonist und Antagonist näher erläutert. **Transporter** werden in einem separaten Exkurs besprochen (siehe Exkurs Monoamintransporter).

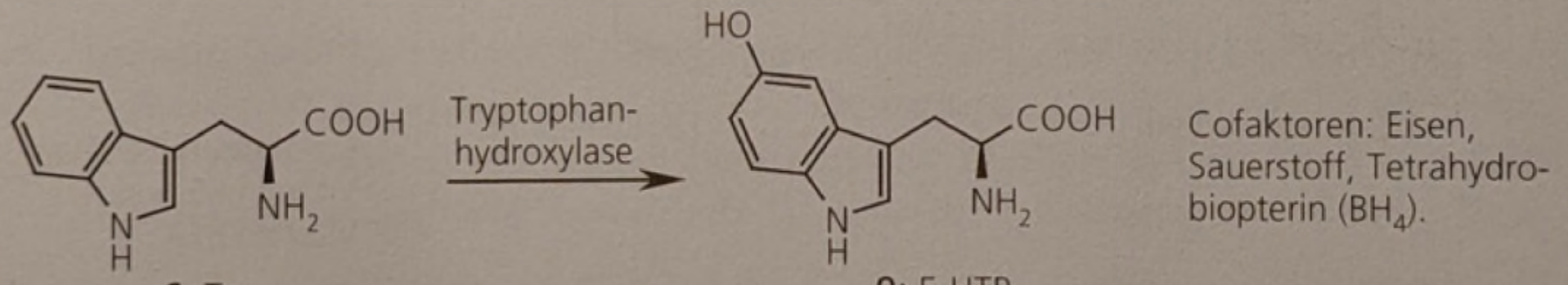
Die Enzyme

Enzyme sind Proteine, die mehr oder weniger spezifisch eine bestimmte chemische Reaktion ermöglichen, die ohne das Enzym nicht ablaufen würde. Daher kann man sie als Arbeitsproteine bezeichnen. Bildlich gesprochen bestehen Enzyme aus einem Proteinkörper, der wie das Metallgehäuse einer Maschine gesehen werden kann. Die eigentliche harte Arbeit wird aber durch das Innenleben getätigt. Das „Innenleben" der Enzyme ist meist nichtproteinischer Natur. Man bezeichnet diesen nichtproteinischen Anteil als prosthetische Gruppe oder Cofaktor. Diese essenziellen Hilfsstoffe können Vitamine, Metallionen, aber auch andere Stoffe sein.

Man erkennt Enzyme an ihrem Namen, der meist das Suffix …-*ase* trägt. Die enzymkatalysierten Reaktionen können unterschiedlichster Natur sein. Formal kann ein Umbau (z.B. Oxidoreduktase, Isomerase oder Ligase), ein Abbau oder eine Spaltung (z.B. Hydrolase oder Lyase) oder ein Einführen bzw. Austauschen einer funktionellen Gruppe (z.B. Transferase) stattfinden. Sie werden mit einer *Enzyme Commissions Number* (EC-Nummer) klassifiziert [1]. Im Folgenden sollen ganz kurz einige wenige Vertreter der Gruppen erwähnt werden, die im Zusammenhang mit dem Inhalt dieses Buches Relevanz haben könnten.

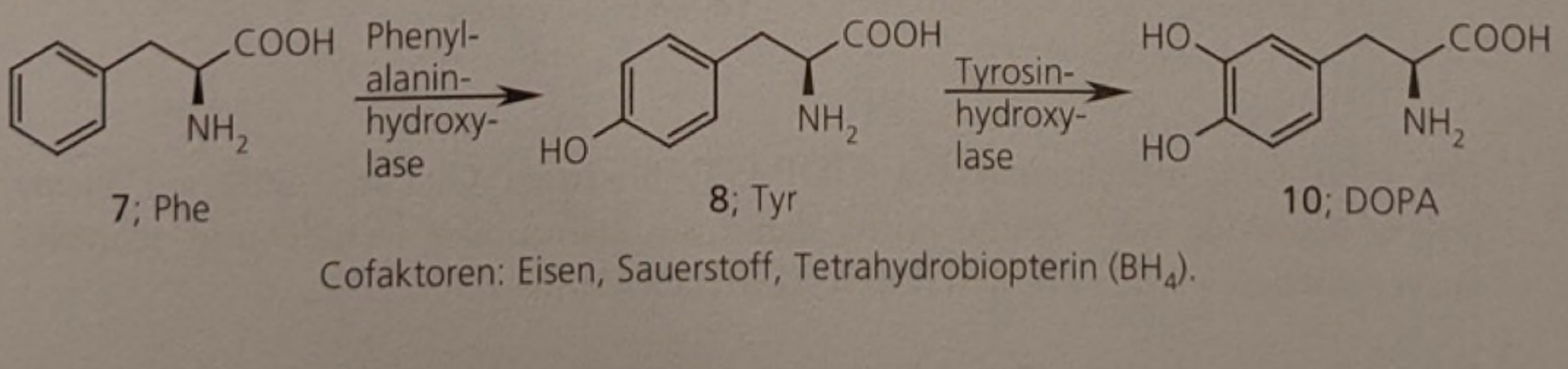
- **Oxidoreduktasen** (EC 1) katalysieren, wie der Name schon sagt, einen Redoxprozess. Natürlich geht das nur, wenn auch Reduktions- oder Oxidationsmittel als Cofaktoren anwesend sind. Die häufigsten Reduktionsmittel im Körper sind NADH, FADH und Fe^{2+}. Sie werden dabei selbst zu NAD+, FAD bzw Fe^{3+} oxidiert und stehen dann wieder Enzymen als Cofaktor zur Verfügung, die oxidierende Eigenschaften haben. Sie tragen die EC-Nummer 1. Bekannte Vertreter, die durch Arzneistoffe gehemmt werden und mit denen ein therapeutischer Nutzen erzielt werden kann, sind die Aminoxidasen, die die EC-Nummer 1.4. tragen. Sie machen formal aus Aminen Aldehyde. Da diese Gruppe von besonderer Bedeutung ist, hat sie einen separaten Exkurs verdient (siehe Exkurs Aminoxidasen). Auch die riesige Gruppe der Cytochrome gehören zu den Oxidoreduktasen. Sie kommen auch mit ungewöhnlichen Redoxprozessen klar und machen sich das Redoxpaar Eisen (II)/(III) zunutze, das den Enzymen auch ihre farbige Gestalt gibt (griech.: χρωμα sprich *chroma*= Farbe).

Im Zusammenhang mit Phenethylaminen sind noch **Hydroxylasen** (EC 1.14.) zu erwähnen, die im Körper für den Aufbau von Dopamin, Norepinephrin und Serotonin essenziell sind. Sie führen mit Hilfe von molekularem Sauerstoff und Tetrahydrobiopterin (abgekürzt als BH_4) an aromatischen Systemen OH-Gruppen ein. Vertreter sind die Phenylalaninhydroxylase (Phe; **7** → Tyr; **8**), Tyrosinhydroxylase (Tyr; **8** → Dopa; **10**), und Tryptophanhydroxylase (Trp; **6** → 5-HTP; **9**). Sie benötigen Eisenionen als Cofaktor. Die Dopamin-β-hydroxylase (DBH) überführt Dopamin (**11**) in Norepinephrin (**12**) und benötigt als Cofaktoren Kupferionen und Vitamin C.



6; Trp

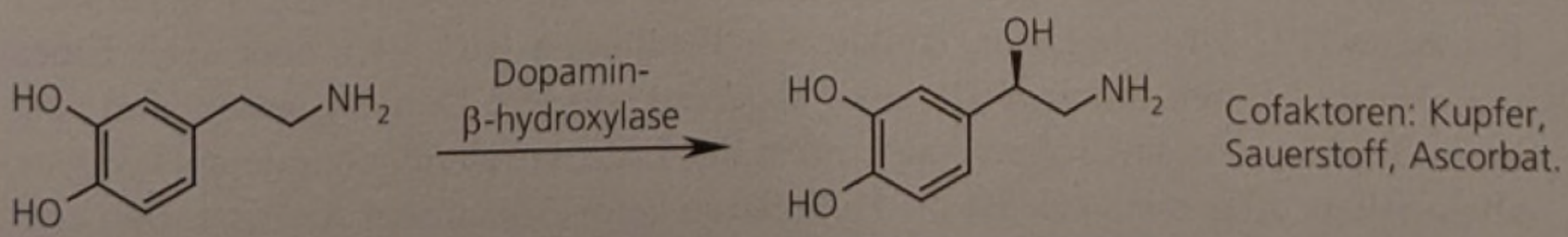
9; 5-HTP



7; Phe

8; Tyr

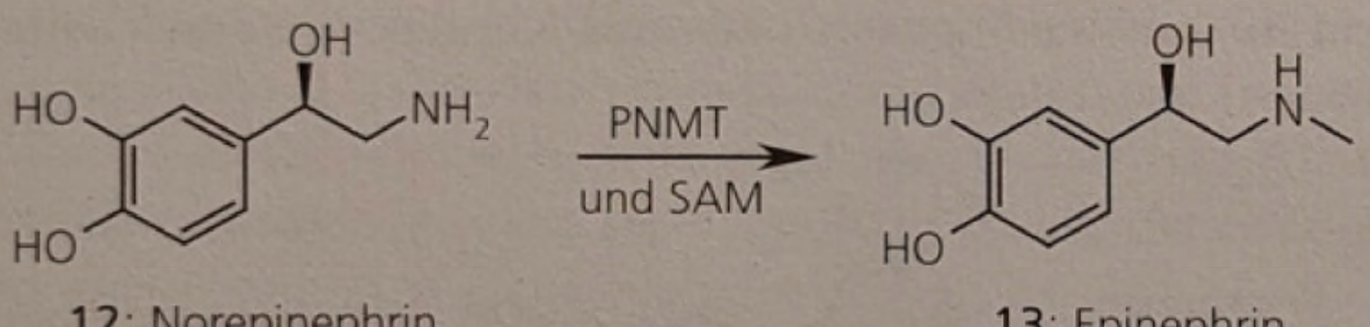
10; DOPA



11; Dopamin

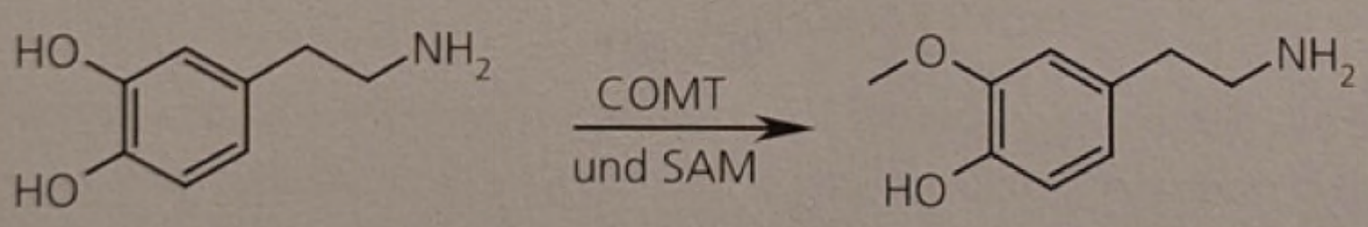
12; Norepinephrin

- **Transferasen** (EC 2.) sind im Körper für die Übertragung funktioneller Gruppen verantwortlich. Die bekanntesten Vertreter sind die Überträger von Phosphatgruppen aus ATP. Diese gehören der Untergruppe EC 2.7 an, heißen Kinasen und haben unzählige unterschiedliche Funktionen: Manche interagieren z.B. mit Rezeptoren oder Transportmolekülen und verändern ihre funktionellen Eigenschaften. Sie sind der erste Schritt bei einer Desensitation mit darauffolgender Arrestin-Clathrin-Internalisierung, die später noch einmal detailliert besprochen wird.
  Wichtig ist auch die Untergruppe EC 2.1.1, zu der die *O*- und *N*-Methyltransferasen gehören. Am bekanntesten sind bestimmt die Catechol-*O*-methyltransferase (COMT), und die Phenylethanolamin-*N*-methyltransferase (PNMT), die z. B. Norepinephrin (**12**) in Epinephrin (**13**) umwandelt. Als eigentlicher Spender der Methylgruppe dient *S*-Adenosylmethionin (SAM). Die *S*-Methylgruppe wird dabei abgespalten und es bleibt *S*-Adenosyl-Homocystein (SAH) übrig. Als Cofaktoren werden für diese Reaktion Folsäure, Vitamin B6 und B12 benötigt. Die COMT und PNMT sind entscheidend an der Biotransformation der Neurotransmitter beteiligt, können aber auch an der Biotransformation von zugeführten Arzneistoffen beteiligt sein. Da die COMT zur Methylierung und damit zur Inaktivierung von Dopamin (**11**) beiträgt, werden COMT-Inhibitoren zur Behandlung von Morbus *Parkinson* verwendet [2]. Über einen therapeutischen Nutzen von PNMT-Inhibitoren ist man sich noch nicht im klaren.



12; Norepinephrin **13**; Epinephrin

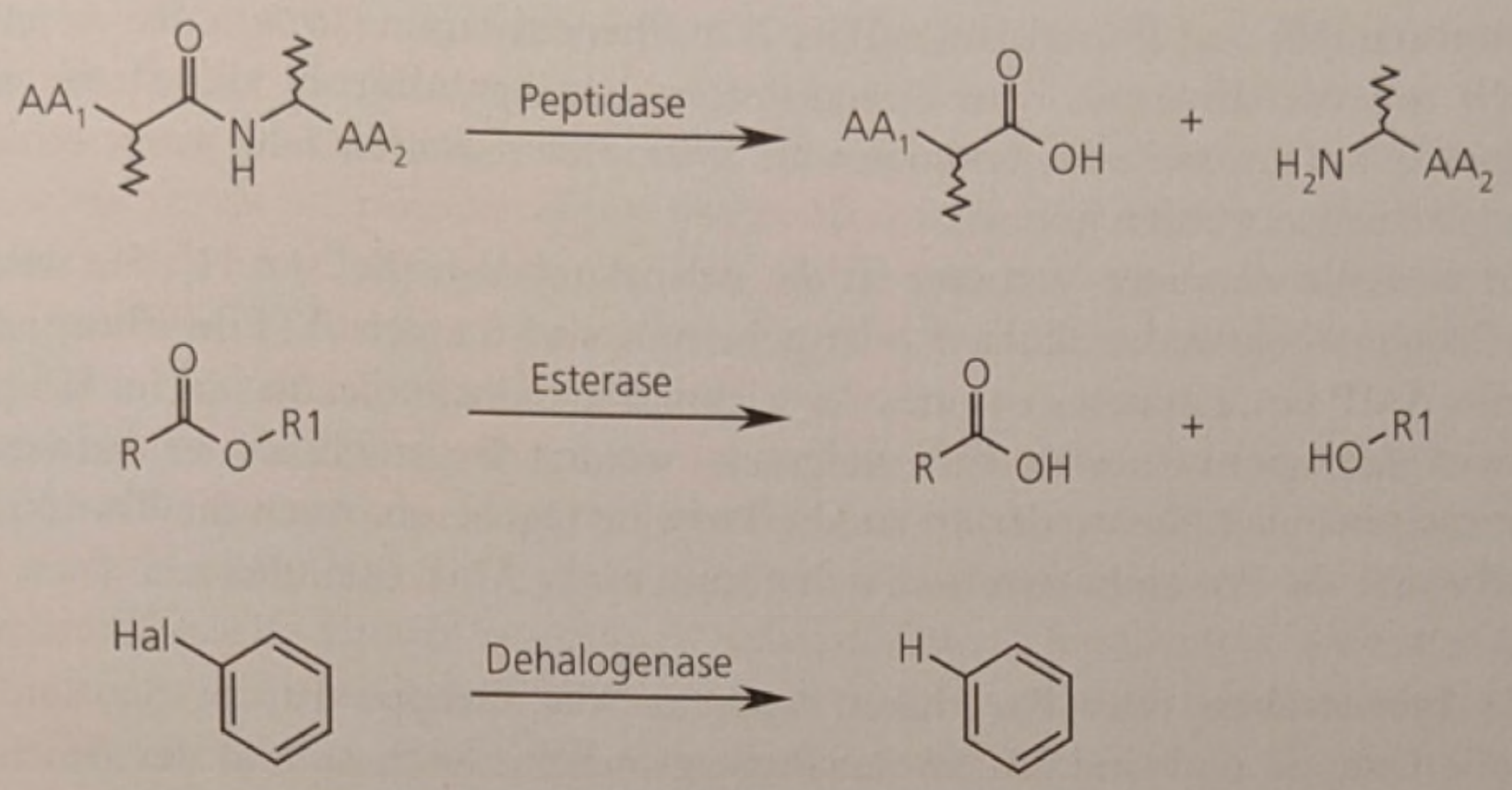
Cofaktoren: Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12.



11; Dopamin **14**; 3-MeO-Tyramin

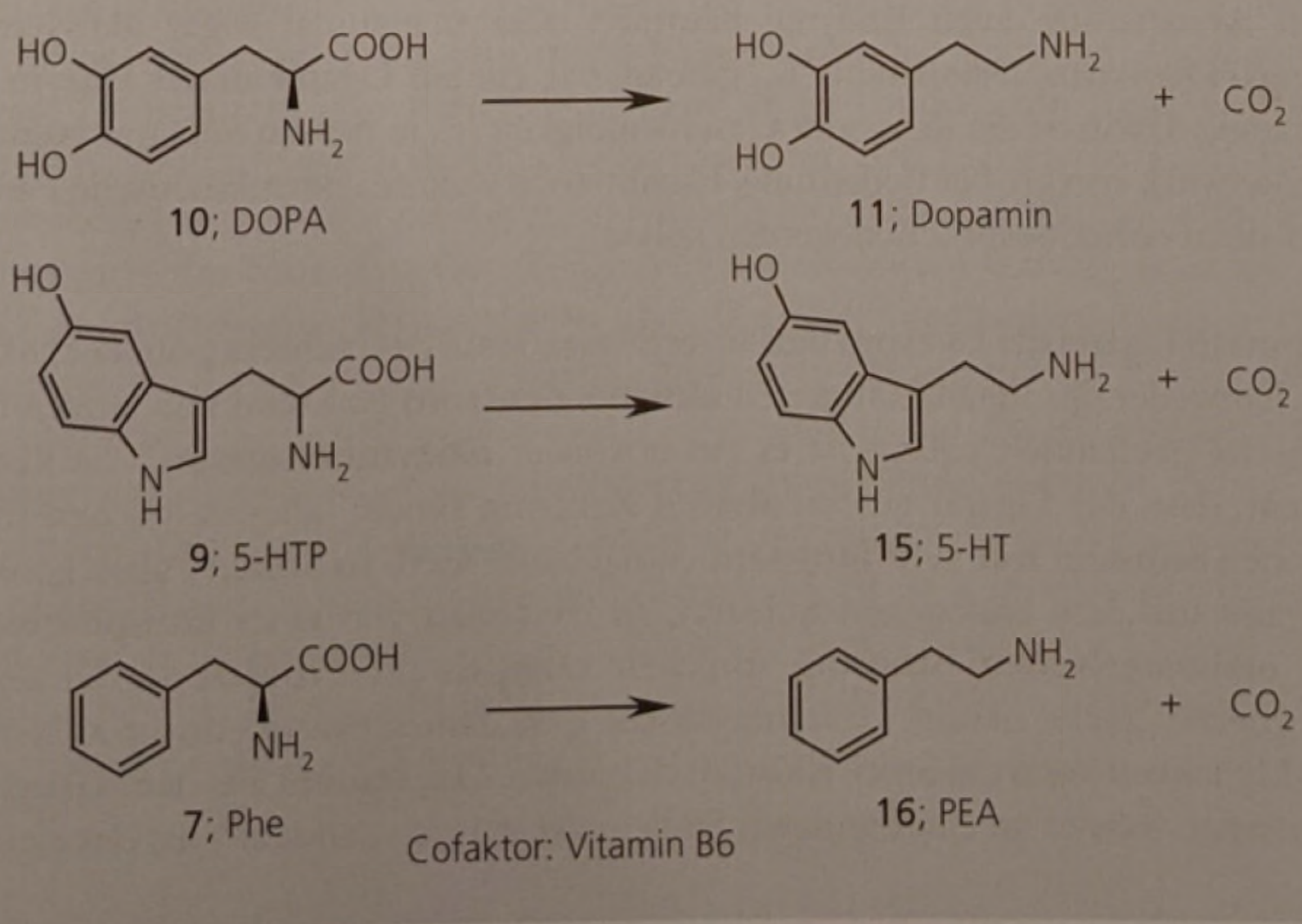
Die UDP-Glucuronyltransferase (UDP-GT) überträgt Glucuronsäure auf kleine polare Moleküle oder Arzneistoffe, damit sie hydrophiler werden und schneller ausgeschieden werden können (Phase-II-Metabolismus).

- Kategorie EC 3. beschreibt die **Hydrolasen.** Ester werden von sogenannten Esterasen (EC 3.1.) abgebaut, Amide von Peptidasen (EC 3.4.), aber auch Ether und Nitrile können durch Hydrolasen abgebaut werden. Dehalogenasen sind eine besondere Art von Hydrolasen. Sie sind in der Lage, kovalent gebundene Halogene abzuspalten. Allgemein spielen die Hydrolasen beim Abbau von Arzneistoffen eine besondere Rolle, da Ester in der Regel sehr rasch gespalten werden können.



Als Arzneistofftarget werden z.B. die Cholinesterasen verwendet. Sie spalten und inaktivieren das Signalmolekül Acetylcholin, können aber auch andere Ester spalten. Hemmstoffe verringern den Abbau der Substrate und erhöhen so die Acetylcholinkonzentration. Bei Krankheitsbildern mit verringerter cholinerger Transmission wie z.B. *Morbus Alzheimer* können Cholinesterasehemmstoffe therapeutischen Nutzen haben. Manche Organophosphate wie die Nervenkampfstoffe Soman, Sarin oder Tabun zerstören das Enzym durch irreversible und kovalente Bindung und führen zu einer tödlichen Übererregung der Nervenzellen durch überschüssiges Acetylcholin.

- **Lyasen** (EC 4.) spalten Bindungen in Molekülen. Für den Stoffwechsel von aminergen Neurotransmittern ist die aromatische L-Aminosäuredecarboxylase (EC 4.1.1.28) von entscheidender Bedeutung. Sie benötigt als Cofactor Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat) und wandelt z.B. L-Dopa (**10**) in Dopamin (**11**), 5-HTP (**9**) in



Serotonin (**15**) und Phenylalanin (Phe; **7**) in Phenethylamin (**16**) um. Sie ist teilweise auch am Metabolismus von Arzneistoffen beteiligt, obwohl die Stoffe in der Regel durch Lyasen eher lipophiler als hydrophiler werden und somit schlechter ausgeschieden werden können.
Ein weiterer wichtiger Vertreter ist die Adenylatcyclase (EC 4.6.11). Sie wird von G-Proteinen entweder aktiviert oder gehemmt und wandelt ATP in Phosphat und cyclo-AMP um. Letzteres ist eines der wichtigsten Signalmoleküle, die im Körper als *Second Messenger* in einer Kaskade freigesetzt werden. Es ist z.B. an der Aktivität von Kinasen beteiligt, die wiederum andere Proteine regulieren. Auch die Transkription und somit die Proteinbiosynthese selbst kann cyclo-AMP beeinflussen.

- Die **Isomerasen** oder Racemasen vertreten die Gruppe EC 5. Sie sind eine große Gruppe und sind z.B. an der Prostaglandinbiosynthese und der Arachidonsäuresynthese beteiligt. In die Prostaglandinsynthese greifen z.B. klassische schwach wirksame Analgetika und entzündungshemmende Stoffe wie Ibuprofen ein. Im ZNS scheint die Arachidonsäure auch mehrere entscheidende Rollen in Bezug auf Depression und bipolare Störungen sowie beim Lernen zu spielen [3-5].

- **Ligasen** sind die letzte Gruppe von Enzymen (EC 6). Sie sind an der Verknüpfung zweier Moleküle beteiligt. Synthethasen (EC 6.1.1.) spielen in der Proteinbiosynthese eine wichtige Rolle, indem sie Transfer-RNA (tRNA) mit den entsprechenden Aminosäuren beladen. Man kennt z.B. auch Carboxylasen (EC 6.5.), die CO_2 an andere Moleküle anlagern. Sie sind in der Biochemie von großer Bedeutung.

Enzyme sind maßgeblich am Metabolismus von Arzneistoffen beteiligt. Das heißt, sie zersetzen die Moleküle, damit sie besser ausgeschieden werden können. In der Regel entstehen dabei inaktive Spaltprodukte, nicht selten aber auch aktive Metaboliten. In manchen Fällen werden die Arzneistoffe allerdings enzymatisch erst in die eigentliche Wirkform überführt. Man spricht bei solchen Arzneistoffen von **Prodrugs**. Andererseits können Arzneistoffe auch Enzyme hemmen oder manchmal sogar aktivieren. Die Bindungs/Dissoziationskonstante K_D gibt an, wie gut ein Ligand an das Enzym bindet. Unabhängig davon ist die Rate oder Geschwindigkeit (v), in der ein Substrat vom Enzym umgebaut wird, von großer Bedeutung. Es gibt noch weitere enzymkinetische Parameter, die hier nicht näher besprochen werden sollen.

Wenn ein Ligand die Enzymtätigkeit verringert, kann das mehrere potenzielle Gründe haben: Entweder der Ligand bindet im **aktiven Zentrum** und wird von letzterem nicht als Substrat „behandelt"; dann ist es ein normaler **Enzymhemmstoff**. Es kann aber auch sein, dass der Ligand gut im aktiven Zentrum bindet, aber verglichen mit dem natürlichen **Substrat nur sehr langsam** „umgebaut" wird. In beiden Fällen konkurriert der Ligand mit dem endogenen Substrat, so dass man von einer **kompetitiven** und zudem **orthosterischen Bindung** sprechen kann, da die Prozesse in der regulären (*orthos*; griech.: „recht, richtig") Bindungstasche bzw. dem aktiven Zentrum ablaufen. Als dritte Möglichkeit kann ein Stoff allosterisch binden. Das stammt aus dem Griechischen und bedeutet, dass es an einer anderen Stelle (*allos*: griech.: „anders") als das eigentliche

Substrat des Enzyms bindet und so die Enzymtätigkeit beeinflusst. Man spricht dann von **allosterischer Modulation**. Diese Modulation kann in beide Richtungen, im Sinne einer Hemmung (NAM = negative allosterische Modulation), aber auch im Sinne einer Aktivierung (PAM = positive allosterische Modulation) stattfinden. In diesem Fall konkurriert der Stoff also nicht mit dem endogenen Substrat in kompetitiver Weise um die eigentliche Bindungstasche. Die Begriffe orthosterische Bindungsstelle und allosterische Modulation werden auch bei Rezeptoren verwendet.

Unabhängig vom Bindungsort, ob am aktiven Zentrum (orthosterisch) oder einer anderen Stelle (allosterisch), kann ein Ligand, wenn er eine reaktive funktionelle Gruppe trägt, auch kovalent an das Protein binden. Dann spricht man von **irreversiblen Hemmstoffen**. Das Enzym ist dadurch unwiederbringlich gehemmt oder zerstört. Da Enzyme aber rasch wieder vom Körper nachgebildet werden, ist der tatsächliche Effekt für den Menschen meist nicht endgültig. Beispiele für Arzneistoffe, die als irreversible Liganden binden, sind Omeprazol, das die Magensäureproduktion hemmt, und der MAO-Hemmer Selegilin. Sind die gehemmten Enzyme akut lebenswichtig, ist die Hemmung sehr ausgeprägt und geht die Aufnahme und Verteilung des Hemmstoffs im Körper sehr schnell vonstatten, dann kann es wie im Falle der irreversiblen Cholinesterasehemmstoffe der Gruppe der Organophosphate rasch zu tödlichen Vergiftungen kommen.

Ligandgesteuerte Ionenkanäle

Prinzipiell unterscheidet man zwischen zwei großen Familien von Rezeptoren, den **ligandgesteuerten Ionenkanälen** und **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR).** In diesem Abschnitt werden die Ionenkanäle besprochen.

Ligandgesteuerte Ionenkanäle sind wie eine Pore in der Zellmembran eingebettet. Sie sind aus mehreren Untereinheiten aufgebaut, welche die Größe bzw. die Durchlässigkeit der Pore bestimmen. Der endogene Ligand oder Transmitter kann an den Ionenkanal binden und so die Durchlässigkeit für bestimmte Ionen steuern. Insofern handelt es sich um sogenannte **ionotrope Rezeptoren**. Sie steuern in Gegenwart des jeweiligen Transmitters augenblicklich (binnen Millisekunden) die Erregbarkeit einer Zelle, indem die Pore selektiv manche Ionen passieren lässt. Je nach Ion kann dann eine Zelle entweder leichter, oder schwerer ein einlaufendes Aktionspotenzial weiterleiten.

Exzitatorische Ionenkanäle fungieren für die Reizweiterleitung quasi als „**Gas**“, während **inhibitorische Ionenkanäle** als „**Bremse**“ verstanden werden können. Ihre Namen leiten sich meist von ihrem endogenen Transmitter oder einer Substanz ab, die besonders gut an den jeweiligen Kanal bindet. Ein Paradebeispiel für einen exzitatorischen Ionenkanal ist der **nicotinische Acetylcholinrezeptor**, der in Abb. 4 mit seiner Röntgenstruktur dargestellt ist. Abb. 5 zeigt ebenfalls einen nicotinischen Acetylcholinrezeptor, jedoch schematisch dargestellt. Er ist kein selektiver Ionenkanal, sondern kann in Anwesenheit eines Agonisten wie Acetylcholin oder Nicotin, K^+- und Na^+-Ionen durchschleusen. Das führt zu einer Depolarisation und somit einer erhöhten Erregbarkeit der Zelle.

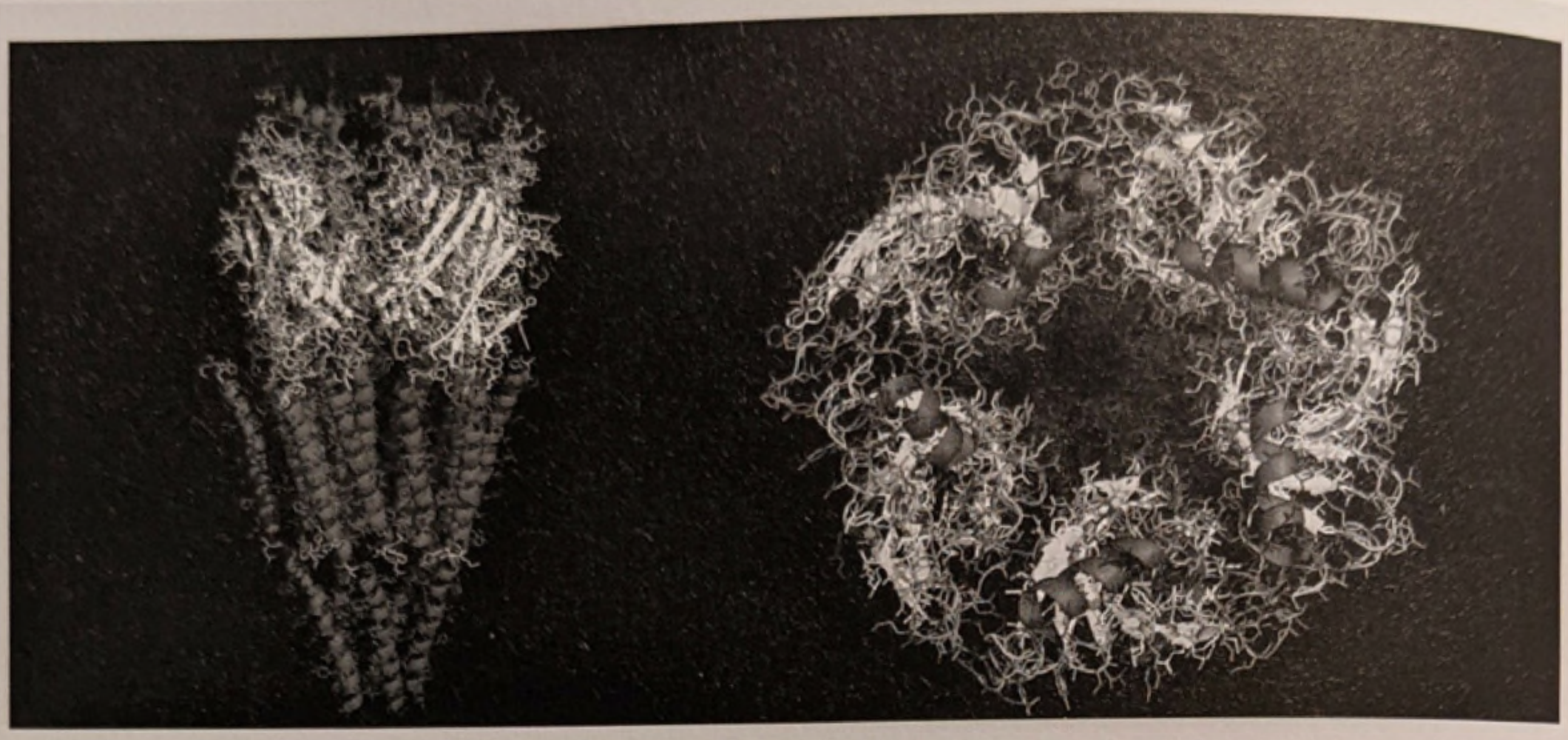


Abb. 4. Röntgenstruktur des nicotinischen Acetylcholinrezeptors (PDB Code 2BG9) als Beispiel für einen ligandgesteuerten Ionenkanal. Links: Seitenansicht, die dunkel dargestellten Helices liegen in der Zellmembran und bilden die eigentliche Pore. Rechts: Einblick von oben durch die Pore, Porendurchmesser etwa 0.7Å; Der extrazelluläre Teil, an dem auch ACh bindet, ist hier gut erkennbar. Man kann die fünf Untereinheiten erkennen, aus denen der Ionenkanal aufgebaut ist.

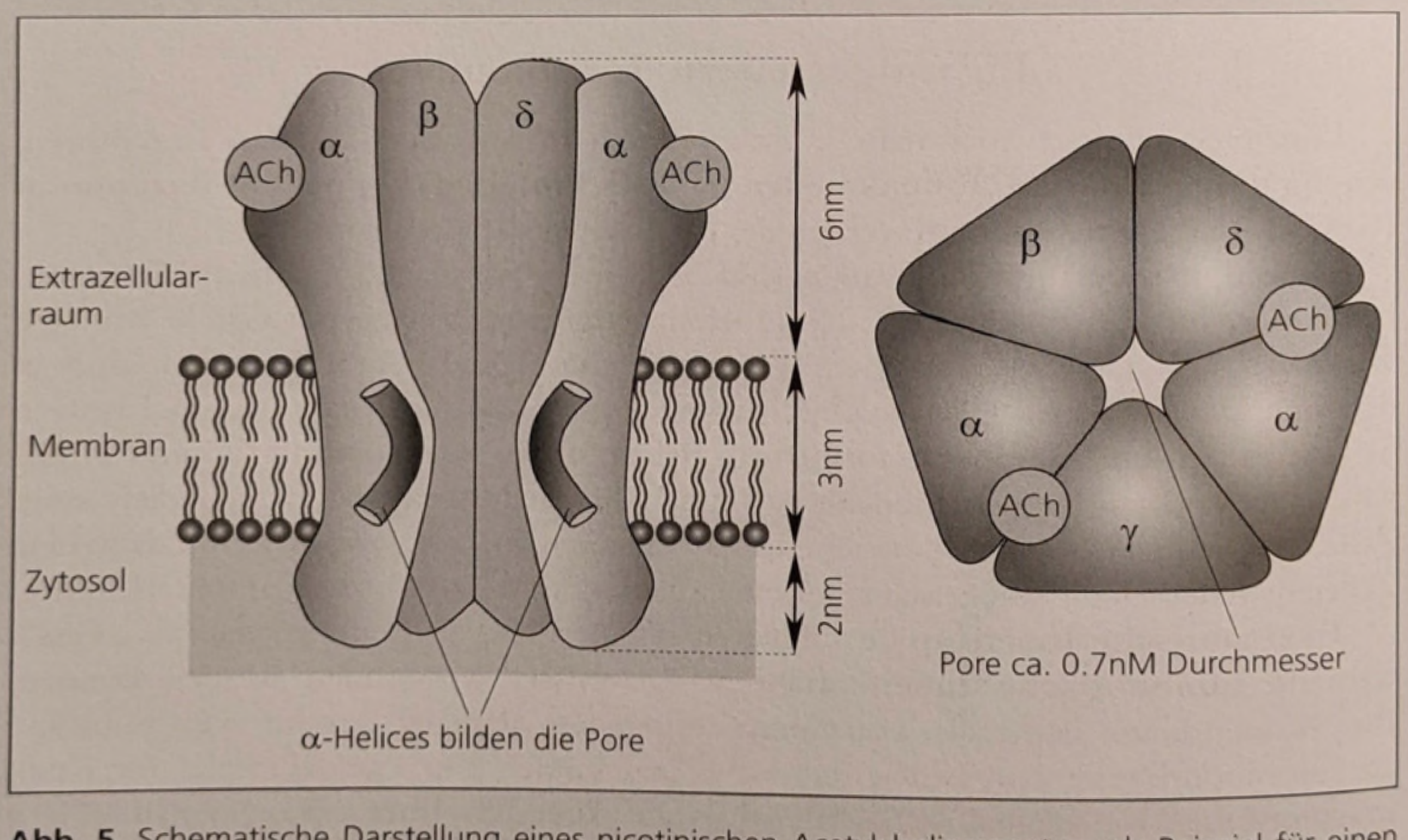


Abb. 5. Schematische Darstellung eines nicotinischen Acetylcholinrezeptors als Beispiel für einen ligandgesteuerten Ionenkanal, gemäß [6].

Weitere wichtige exzitatorische Rezeptoren sind die **ionotropen Glutamatrezeptoren.** In Anwesenheit des endogenen Liganden Glutamat kann sich der unspezifische Kationenkanal öffnen und so die Zelle depolarisieren. Die Glutamatrezeptoren lassen

sich in drei Untergruppen einteilen: in NMDA- (***N*-Methyl-*D*-aspartat**), Kainat- (Salze der Kainsäure) und AMPA-(α-**A**mino-3-hydroxy-5-**m**ethyl-4-isoxazole**p**ropionic **a**cid)-Rezeptoren. In diesem Fall leiten sich die Namen von synthetischen Testsubstanzen ab, auf die jeweiligen Rezeptoren gut ansprechen. Sie sind bei Lernprozessen von ganz entscheidender Bedeutung. Viele Erkrankungen wie Schlaganfälle, neurodegenerative Erkrankungen oder Epilepsie gehen aber auch mit einer Glutamat-Überaktivität einher, die auf Dauer zum Zelltod führt. Man spricht hier von Exzitotoxizität. NMDA-Antagonisten, die den offenen Kanal blockieren (**Open-channel blocker**) sind z.B. die dissoziativ wirksamen Anästhetika Ketamin und Phencyclidin (siehe Kapitel 3.12.4.1).

Der wichtigste, **inhibitorische** oder als Bremse wirksame Kanal ist der **$GABA_A$-**Rezeptor. Er ist ein Chloridionenkanal. Anhand dieses Beispiels lassen sich wichtige Begriffe wie **Agonist, Antagonist** oder **inverser Agonist** gut erklären. Die Abb. 8 kann hier zur Veranschaulichung dienen. Zunächst aber zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren:

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)

Es gibt eine riesige Fülle unterschiedlicher G-Protein-gekoppelter Rezeptoren mit den unterschiedlichsten Funktionen, und von vielen kennt man bis heute weder die Funktion, noch einen Liganden. Was haben sie alle gemeinsam? Alle sind Membranproteine, die sich in sieben röhrenartig gebauten, lipophilen Helices durch die Zellmenbran

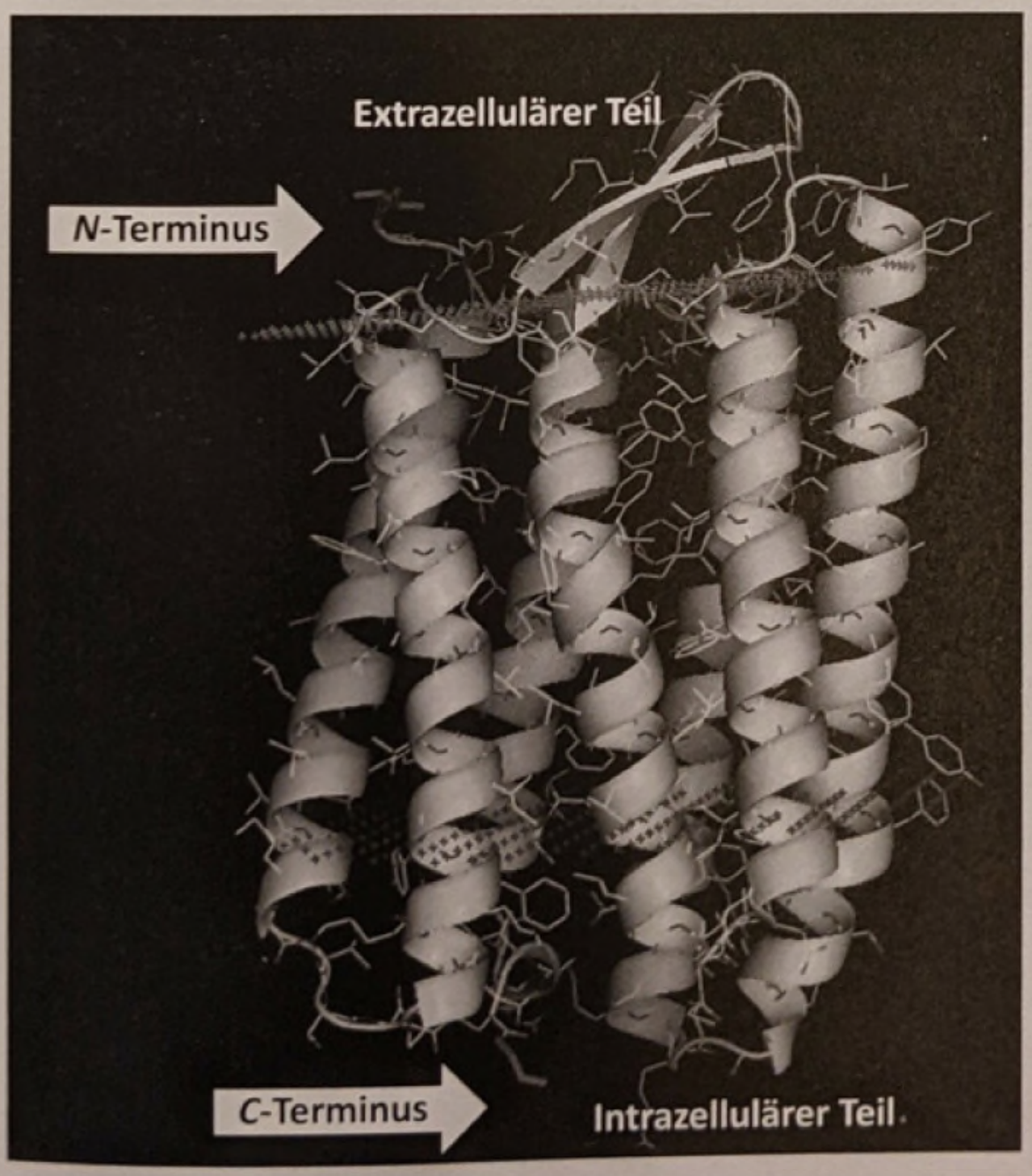


Abb. 6. Röntgenstruktur des monomeren Bacteriorhodopsins mit angedeuteter Zellmembran (PDB-Code: 1PY6).

spannen, daher auch der alternative Name 7TM (**7 transmembrane Helices**). Diese Röhren sind miteinander über sogenannte **Loops** verbunden, extrazellulär und intrazellulär. Abb. 6 zeigt die Röntgenstruktur des Bakteriorhodopsins, in der die Helices cartoonartig dargestellt sind. Das ganze Gebilde besteht aus einer langen Kette von aneinandergereihten Aminosäuren und ist nicht starr, sondern wird leicht in seiner dreidimensionalen Konformation beeinträchtigt. Das außerhalb der Zelle liegende Ende wird auch *N*-Terminus genannt, das andere, innenliegende Ende wird *C*-Terminus genannt. Liganden binden von der extrazellulären Seite des Rezeptors und stabilisieren dadurch die Konformation des Rezeptors.

Wenn sich der Rezeptor in einer sogenannten aktiven Konformation befindet, ist es möglich, dass Signalproteine eine freie Stelle an der Rezeptorunterseite finden, an die sie andocken können. Dadurch werden, je nach Beschaffenheit des Rezeptors, bestimmte Signale oft kaskadenartig weitergeleitet. Daher nennt man die GPCR manchmal auch **metabotrope Rezeptoren**. Die vermittelten Effekte haben keine sofortige Konsequenz für die Erregbarkeit der Zelle, wie das bei den Ionenkanälen mit dem Bild von Gas und Bremse der Fall ist, sondern treten je nachdem erst Sekunden oder Stunden später auf. Sie nehmen indirekt Einfluss auf die Proteinbiosynthese, die Aktivierung und Inaktivierung anderer Rezeptoren und Ionenkanäle und auf Enzyme und Kinasen, die ihrerseits wieder die Biosynthese von Neurotransmittern, die Rezeptordichte (Häufigkeit und Verteilung), wie auch ihre Aktivität beeinflussen. All das geschieht durch Signalmoleküle, mit denen der GPCR interagiert.

Die prominentesten, aber bei weitem nicht die einzigen Vertreter dieser Signalmoleküle, die durch den Rezeptor aktiviert werden können, sind die sogenannten heterotrimeren „*Guanine nucleotide-binding proteins*“, oder einfach **G-Proteine**. Heterotrimer nennt man die G-Proteine deshalb, weil sie (nicht der Rezeptor) aus drei verschiedenen Untereinheiten bestehen, die mit den griechischen Buchstaben α, β und γ benannt werden. Guaninbindend heißen sie, weil auch noch ein Molekül Guanosindiphosphat (GDP) an der Gα- Untereinheit hängt. Wenn so ein GDP-geladenes Dreierpack bestehend aus Gα-, Gβ- und Gγ-Einheit auf den richtigen GPCR in der aktiven Konformation trifft, wird das GDP durch ein GTP ausgetauscht und die Gα-Einheit von der Gβγ-Einheit abgespalten. Beide Teile, die Gα-Einheit und die Gβγ-Einheit fungieren als separate Regler für viele Prozesse. Die Vorgänge an den GPCR können sehr vielschichtig sein und sich sogar gegenseitig beeinflussen, so dass oft von einer *signalling machinery* gesprochen wird. Die einzelnen Vorgänge sind zwar teilweise geklärt, aber die detaillierten zugrundeliegenden Mechanismen und Verkettungen sind oft immer noch unbekannt.

In Abb. 6 ist nur der Rezeptor ohne das G-Protein, und in Abb. 7 sind die G-Proteine als Fragmente unterhalb des Rezeptors stark vereinfacht dargestellt (ovale Formen und die darin enthaltenen hellgrauen Rechtecke). Wichtig ist, sich vor Augen zu halten, dass unterschiedliche GPCRs unterschiedliche G-Proteine binden können, die wiederum unterschiedliche Signaltransduktionskaskaden ins Rollen bringen, und dass nicht alle G-Proteine überall im Körper anwesend sein müssen. Anhand des Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptors wird in Abb. 7 gezeigt, wie unterschiedliche G-Proteine unterschiedliche Kaskaden ansteuern und wie diese miteinander verknüpft sind.

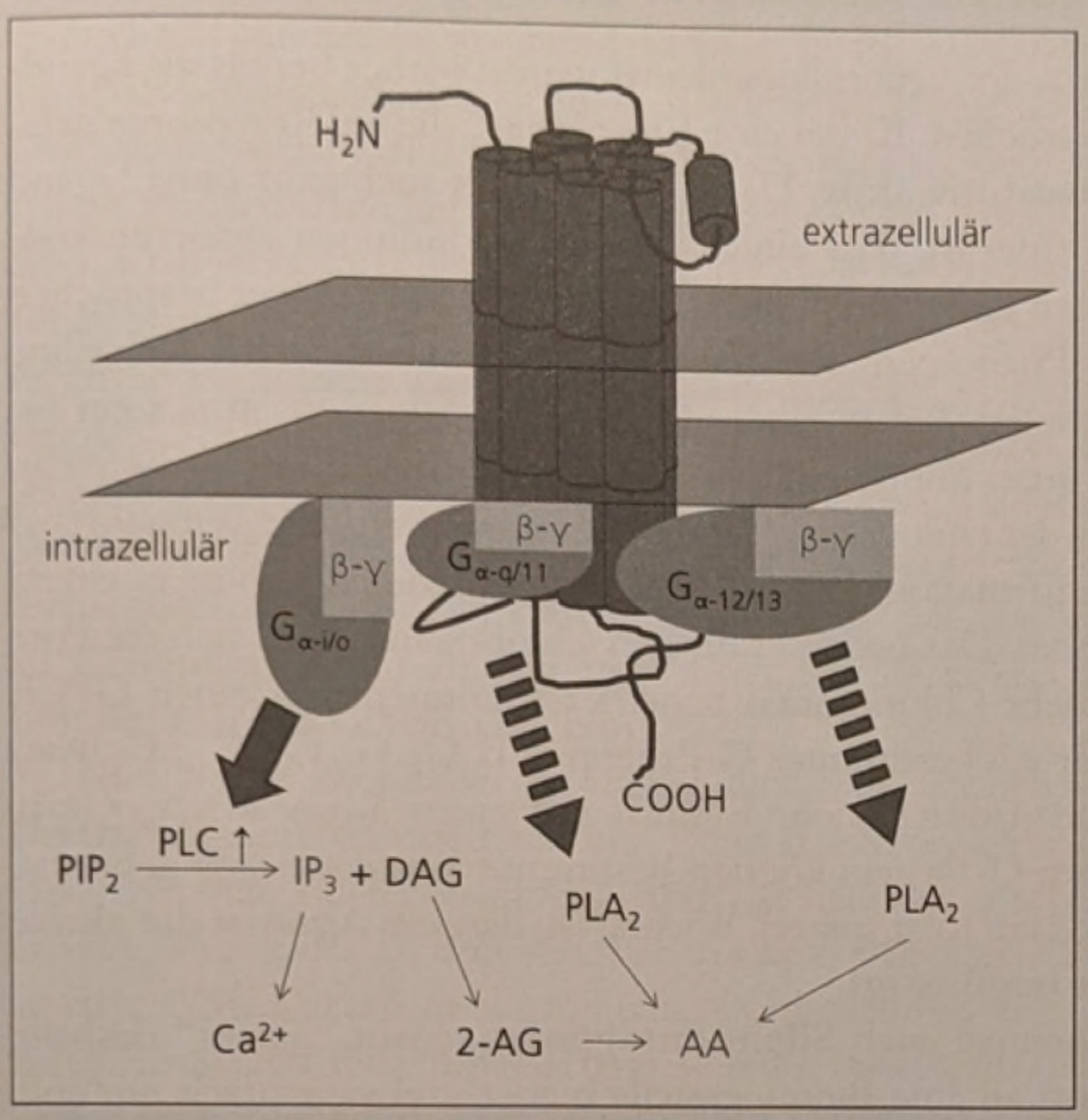


Abb. 7. Schematische Darstellung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors: Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptor mit verschiedenen G-Proteinen auf der intrazellulären Seite sowie den sehr vereinfachten Signalpfaden. PLA_2 = Phospholipase A_2; PLC = Phospholipase C; PIP_2 = Phosphatidylinositol-4,5-biphosphat; IP_3 = Inositol-1,4,5-triphosphat; DAG = 1,2-Diacylglycerol; 2-AG = 2-Arachidonoylglycerol; AA = Arachidonsäure. Das $G_{αi/o}$ G-Protein stimuliert PLA_2 über den Ras-Raf-MEK1,2-ERK1,2-Pfad, während das $G_{α12/13}$ G-Protein Gebrauch vom RhoA-P38MAP-Kinasenpfads macht.

Autorezeptoren sind Rezeptoren, die nicht wie die „normalen" Rezeptoren an der postsynaptischen Membran, sondern etwas außerhalb an der Präsynapse lokalisiert sind. Sie werden nur stimuliert, wenn sich sehr viel ausgeschütteter Neurotransmitter im synaptischen Spalt befindet. In diesem Fall droßelt er dann die weitere Transmitterausschüttung. Somit stellen die Autorezeptoren eine Art Feedback-Mechanismus dar. Sie können aber auch mit Arzneistoffen interagieren. Ein Agonist würde die natürliche Neurotransmitterausschüttung via Autorezeptor bremsen, während ein Antagonist dort quasi die natürliche Bremse außer Kraft setzt und so die Ausschüttung des jeweiligen endogenen Transmitters verstärkt. Klassische Target-Beispiele sind der adrenerge $α_2$-Rezeptor sowie der Serotonin-5-HT_{1A}- und 5-HT_{1B}-Rezeptor. Der verzögerte Wirkeintritt von Antidepressiva wird unter anderem über die modulatorischen Effekte an Autorezeptoren erklärt.

Wenn sich zwei unterschiedliche Rezeptorsysteme gegenseitig in ihrer Aktivität beeinflussen, dann nennt man das **Heterorezeptoren**. Ein klassischer Fall ist der Histamin-H_3-Rezeptor, der, an der Präsynapse lokalisiert, nicht nur die Ausschüttung von Histamin regelt – wie das bei einem normalen Autorezeptor der Fall wäre – sondern auch die Ausschüttung von Dopamin, Serotonin, Acetylcholin und Noradrenalin regelt. Somit erhöhen H_3-Antagonisten die Ausschüttung der genannten Neurotransmitter und könnten bei ADHS, Depression oder neurodegenerativen Erkrankungen Anwendung finden. H_3-Agonisten werden zur Behandlung von Schizophrenie diskutiert [7].

Konzepte zur Funktionalität von Liganden

Der $GABA_A$-Rezeptor bzw. der Chloridionenkanal wurde vorher bereits als ligandgegesteuerter Ionenkanal besprochen. Er hat eine Eigenschaft, die bei Rezeptoren gelegentlich vorkommt: er ist **konstitutiv aktiv**. Das bedeutet, dass auch ganz ohne Ligand die zentrale Pore so weit geöffnet ist, dass einige wenige Chloridionen passieren können. Bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die weiter unten noch genauer besprochen werden, gibt es ein ähnliches Phänomen: Manche Rezeptoren befinden sich auch ohne Ligand bereits zu einem gewissen Teil in einer aktiven Konformation, in der ein G-Protein binden kann und so quasi immer ein gewisses **Grund-Signalling** vorherrscht. Bindet nun ein Agonist, sei es der endogene Ligand oder ein synthetischer Wirkstoff, so verändert er die Rezeptorkonformation dahingehend, dass sich der Rezeptor in einem noch aktiveren Zustand befindet. Das bedeutet für den Chloridkanal, dass sich die Pore noch weiter öffnet und so mehr Chloridionen penetrieren können. Für einen GPCR bedeutet das, dass intrazellulär ein bestimmtes G-Protein (z.B. G_i, G_o, G_q, G_{11}, G_s usw.) noch besser binden kann und dadurch mehr Einfluss auf einen *Second messenger* (z.B. c-AMP, IP_3, DAG) hat. Je nach G-Protein können bestimmte *Second messenger* gebremst oder gesteigert werden (mehr dazu folgt später). Wichtig ist, dass ein **Agonist die aktive Konformation im Rezeptor begünstigt**.

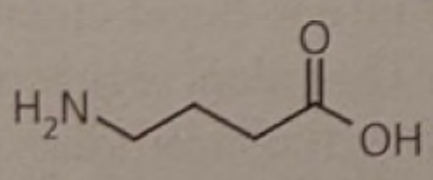
Ein Antagonist wird manchmal auch **Silent antagonist** genant. „Silent" deshalb, weil er ähnlich wie ein Agonist an eine Bindungsstelle bindet und sie einfach nur still, ohne eigenen Effekt, besetzt. Im Unterschied zum Agonisten, der den Rezeptor in seine aktive Form bringt, ändert sich bezüglich der Aktivität am Rezeptor hierbei jedoch nichts. Das heißt, ein Agonist (entweder der endogene Ligand oder ein Arzneistoff, der sich zusätzlich im System befindet) hat es schwer, an die durch den Antagonisten besetzte Bindungsstelle zu kommen und etwas zu bewirken. Natürlich spielen an dieser Stelle die Konzentrationen und die Affinitäten beider Stoffe eine entscheidende Rolle. In der Realität ist es auch so, dass ein Agonist und ein Antagonist nicht auf die exakt selbe Art in der Bindungstasche sitzen, da sie ja sonst auch denselben Effekt auf den Rezeptor ausüben würden. Oft sind die pharmakophoren Einheiten zwischen Agonist und Antagonist relativ ähnlich. Bei aminergen Rezeptoren, wie z.B. den Histamin-, Norepinephrin-, Serotonin- und den Dopaminrezeptoren, haben Antagonisten oft noch die Möglichkeit, eine weitere hydrophobe Region im Rezeptor zu besetzen. Durch die zusätzliche Bindung ist, bildlich gesprochen, der oft etwas tiefer liegenden Bindungsregion, an der ein Agonist bindet, ein Riegel vorgeschoben [8].

Ähnlich ist es auch am $GABA_A$-Rezeptor: Sobald der endogene agonistische Ligand γ-Aminobuttersäure (GABA; **17**) bindet, öffnet sich die zentrale Pore so, dass noch mehr Chloridionen durch den Kanal strömen können. Dadurch wird das Ruhepotenzial der Zelle stabilisiert bzw. die exzitatorische Wirkung der oben genannten Kationenkanäle wird nivelliert. Vereinfacht gesprochen ist die Zelle nicht mehr so leicht erregbar. Bei den Ionenkanälen wie z.B. dem $GABA_A$-Rezeptor kennt man mehrere unterschiedliche sogenannte **allosterische Bindungsstellen**, die in Verbindung mit bestimmten Liganden die Größe der zentralen Porenöffnung beeinflussen. **Benzodiazepine** wie z.B. Diazepam (**18**) binden an solch eine Stelle und bewirken eine Öffnung des Kanals, stabilisieren also das Ruhepotenzial. Ähnlich, nur an einer anderen Stelle des Kanals, binden die **Barbiturate** wie z.B. Phenobarbital (**19**), die denselben Effekt – eine Sedie-

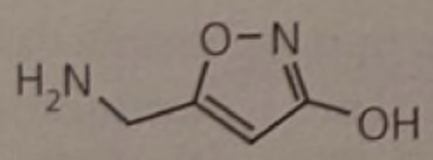
rung oder Anxiolyse hervorrufen. Da weder die Barbiturate, noch die Benzodiazepine an der Stelle binden, an welcher der endogene Ligand GABA bindet, sollte man sie nicht als GABA-Agonisten bezeichnen, sondern vielmehr als **allosterische Modulatoren**. Das erklärt auch, weshalb der Benzodiazepinantagonist Flumazenil (**20**) selbst keinen Effekt am Menschen hervorruft. Er bindet nämlich, ohne eine Konformationsänderung des Kanals zu bewirken, an eine Bindungsstelle, an die nur ein exogener Ligand, nämlich ein Benzodiazepin, binden. Somit kann Flumazenil (**20**) als Antidot bei Benzodiazepinvergiftungen verwendet werden. Analog dazu gibt es auch Barbituratantagonisten, wie Bemegrid (**21**). Muscimol (**22**), ein Inhaltsstoff des dissoziativ wirkenden Fliegenpilzes (siehe Kapitel 4.9) ist ein echter $GABA_A$-Agonist was bedeutet, dass er an der echten orthosterischen GABA-Bindungsstelle bindet und so den Kanal in seiner offenen Konformation stabilisiert. Ein $GABA_A$- Antagonist wie das Bicucullin (**23**) hingegen führt zu Krampfzuständen ähnlich einer Epilepsie, da er die Bindestelle für die natürliche Bremse, nämlich GABA (**17**), blockiert.

Nun gibt es aber außer Agonisten und Antagonisten auch noch inverse Agonisten. **Inverse Agonisten** existieren nur, wenn der Rezeptor auch ohne Ligand eine gewisse Grundaktivität oder konstitutive Aktivität hat. Am anschaulichsten ist das anhand des $GABA_A$-Rezeptors zu erklären, der in seiner Mitte eine Pore besitzt, die bis zu einem gewissen Grad geöffnet ist und einige Chloridionen auch ohne GABA durchlässt. Inverse Agonisten führen dazu, dass sich die Pore nicht wie mit einem Agonisten noch weiter öffnet, sondern sich verengt und somit ein dem Agonisten entgegengesetzter Effekt eintritt und sich die Pore weiter schließt. Man kennt z. B. inverse Agonisten an der Benzodiazepinbindestelle. Wie zu erwarten, haben diese Verbindungen den entgegen-

Orthosterische GABA-Bindungsstelle

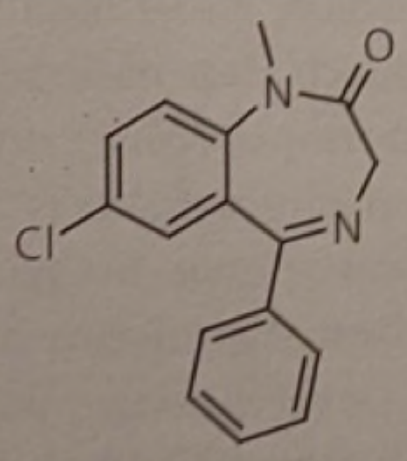


17; GABA

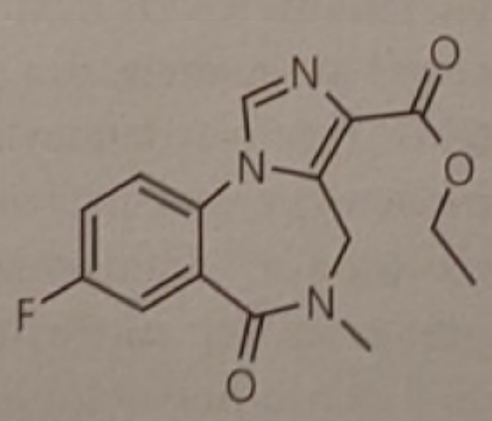


22; Muscimol

Allosterische Benzodiazepin-Bindungsstelle

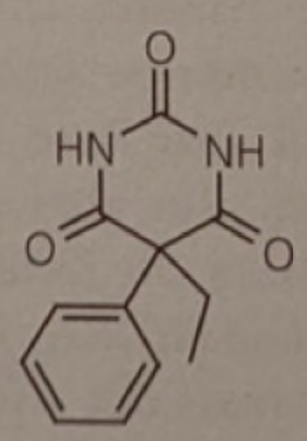


18; Diazepam

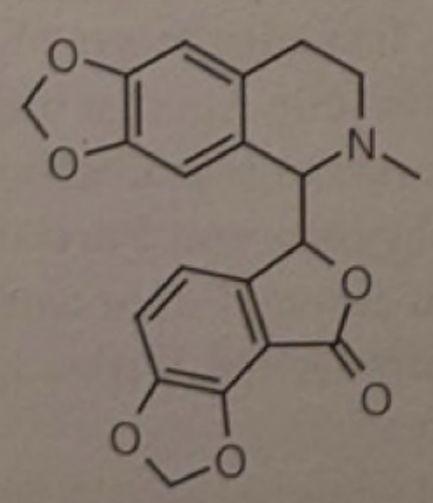


20; Flumazenil

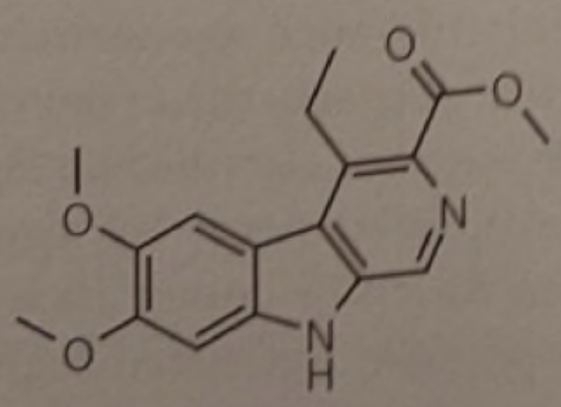
Allosterische Barbiturat-Bindungsstelle



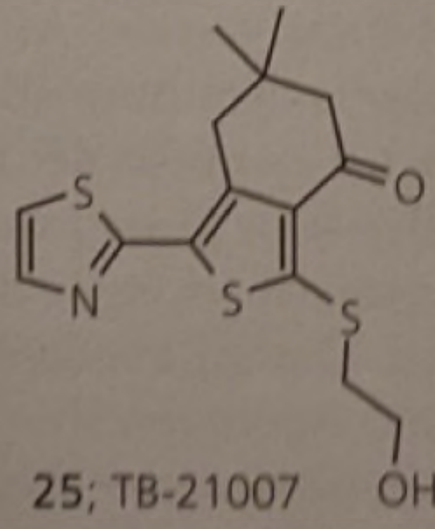
19; Phenobarbital



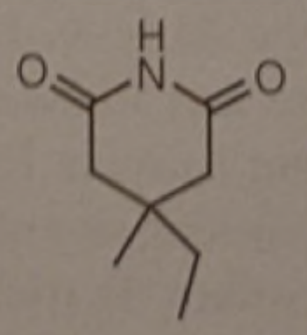
23; Bicucullin



24; DMCM



25; TB-21007



21; Bemegrid

gesetzten Effekt von Benzodiazepinen. Sie können je nach Subtypselektivität stimulierend, anxiogen, konvulsiv, oder nootropisch wirken. Man versucht, inverse Agonisten zu finden, die vor allem nootrop wirksam sind, um sie zur Behandlung von Demenzerkrankungen zu nutzen. Das β-Carbolinderivat DMCM (**24**) ist ein älterer Vertreter dieser Klasse, der vor allem konvulsiv und anxiogen wirkt. TB-21007 (**25**) hingegen ist eine neuere Verbindung, die als Nootropikum entwickelt wurde [9].

Methoden und Parameter zur Klassifizierung von Liganden

Zur Untersuchung von Liganden können zwei wichtige Parameter bestimmt werden: zum einen ein **Affinitätswert** aus einer **kompetetiven Radioligand-Verdrängungsstudie**, die hier nicht näher beschrieben werden soll. Er gibt an, bei welcher Ligandkonzentration die Hälfte eines gebundenen Radioliganden durch den untersuchten Liganden von seiner Bindungstelle verdrängt wird. Der erhaltene Wert wird meist als sogenannter K_i-Wert oder IC_{50} angegeben, und kleine Werte stehen für eine hohe Affinität. K_i-Werte im tiefen nanomolaren Bereich ($<10^{-8}$mol/l oder 10nM) sind ausgezeichnet gute Werte. Sind die K_i-Werte eines Stoffes im mikromolaren Bereich ($>10^{-6}$mol/l = 1μM oder 1000nM), so kann er durchaus noch als Arzneistoff Verwendung finden. Wenn die Bindung über 10000nM liegt, sagt man, dass keine therapeutisch relevante Affinität mehr vorliegt. Demzufolge wird eine Affinität von >10000nM meist als *Cut-off* verwendet. Das bedeutet, dass Verbindungen in diesem Affinitätsbereich inaktiv bezeichnet werden. K_i-Werte sind eine Art normierte IC_{50}-Werte, die sich nach einer Gleichung berechnen lassen, die von *Cheng* und *Prusoff* aufgestellt wurde [10]. Es soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden. Beide Werte befinden sich in ähnlichen Größenordnungen und können näherungsweise auch untereinander verglichen werden.

Ein zweiter wichtiger Parameter ist die sogenannte **Funktionalität**. Sie besagt, ob es sich um einen Agonisten, Antagonisten, inversen Agonisten oder partiellen Agonisten handelt. Um diesen Parameter zu bestimmen, muss man sich in der Regel einen bestimmten *Second messenger* aussuchen, der durch den natürlichen Liganden reguliert wird. Das kann z.B. cAMP (cyclo-Adenosylmonophosphat) oder IP_3 (Inositoltriphosphat) sein, aber auch ein weniger spezifisches nachgeschaltetes Signal, also mit anderen Worten ein *Third messenger* wie Ca^{2+}. Zunächst misst man den natürlichen Level oder die Grundaktivität. Dann gibt man den **natürlichen Agonisten** hinzu und bestimmt das Ausmass des Effektes auf den untersuchten *Second messenger*, indem seine Konzentration bestimmt wird. Daraus ergibt sich ein **Efficacy (Wirksamkeits)-Wert von 100%**. Eine Testsubstanz, die sich bezüglich des *Second messenger* ähnlich verhält, ist ein Agonist (siehe Abb. 8). Unabhängig von der Affinität können agonistische Testsubstanzen oft nicht den *Second messenger* in dem Ausmaß beeinflussen, wie es der natürliche Agonist tut. Dann ist seine *Efficacy* z.B. nur 60% der *Efficacy* des eigentlichen Agonisten (natürlichen Liganden), der als 100%-Wert gesetzt wurde. In so einem Fall spricht man von **Partial agonism**. Partielle Agonisten zwingen den Rezeptor immer auch zu einem Teil in eine inaktive Konformation. Darum mindern partielle Agonisten auch immer die Wirkung gleichzeitig vorhandener Agonisten ab.

Wenn ein Ligand im betrachteten *Second messenger*-System einen gleich starken Effekt ausübt, wie der natürliche Ligand, ist er ein **Full agonist**. In diesem Zusammenhang

wird auch gerne der Begriff der **Intrinsic activity** verwendet. Das bedeutet nichts anderes, als dass eine Substanz einen eigenen Effekt auf den betrachteten *second messenger* ausübt. Und was würde passieren, wenn man statt des Agonisten einen **Antagonisten** auf dieses Testsystem geben würde? Nichts, denn er hat keine intrinsische Aktivität, sondern sitzt nur ruhig („*silent*") in der Bindungstasche.

Es gibt auch Substanzen, die einen, dem natürlichen Agonisten entgegengesetzten Effekt auf den *Second messenger*-Spiegel haben. Daraus würde formal eine Efficay von beispielsweise -20% resultieren. In diesem Fall spricht man von **inversen Agonisten**. So ein negativer Wert kann natürlich nur dann gemessen werden, wenn das Messsystem auch ohne Agonist eine Grundaktivität besitzt und konstitutiv aktiv ist. Ein Messparameter in [mol/l] kann nur absinken, wenn vorher schon ein bestimmter Wert [mol/l] gemessen wurde. Wenn zu Beginn ein Wert von 0mol/l cAMP gemessen wurde, kann dieser folglich nicht mehr absinken. Abb. 8 soll das verdeutlichen.

Partielle Agonisten können therapeutisch von großem Wert sein, weil sie je nachdem, wie viel oder wenig vom entsprechenden Neurotransmitter vorhanden ist, eine Art **kompensatorischen Effekt** ausüben können. Wenn ein genereller Mangel an beispielsweise Dopamin vorherrscht und ein partieller Dopaminagonist verabreicht wird, dann tut er seinen Job, indem er Dopamin nachahmt und einen dopaminähnlichen Effekt ausübt. Er wird zwar dabei nie den Effekt in vollem Ausmaß hervorrufen, wie ein *full agonist* oder Dopamin selbst, aber er erhöht bei einem vorherrschenden Dopaminmangel das Signalling.

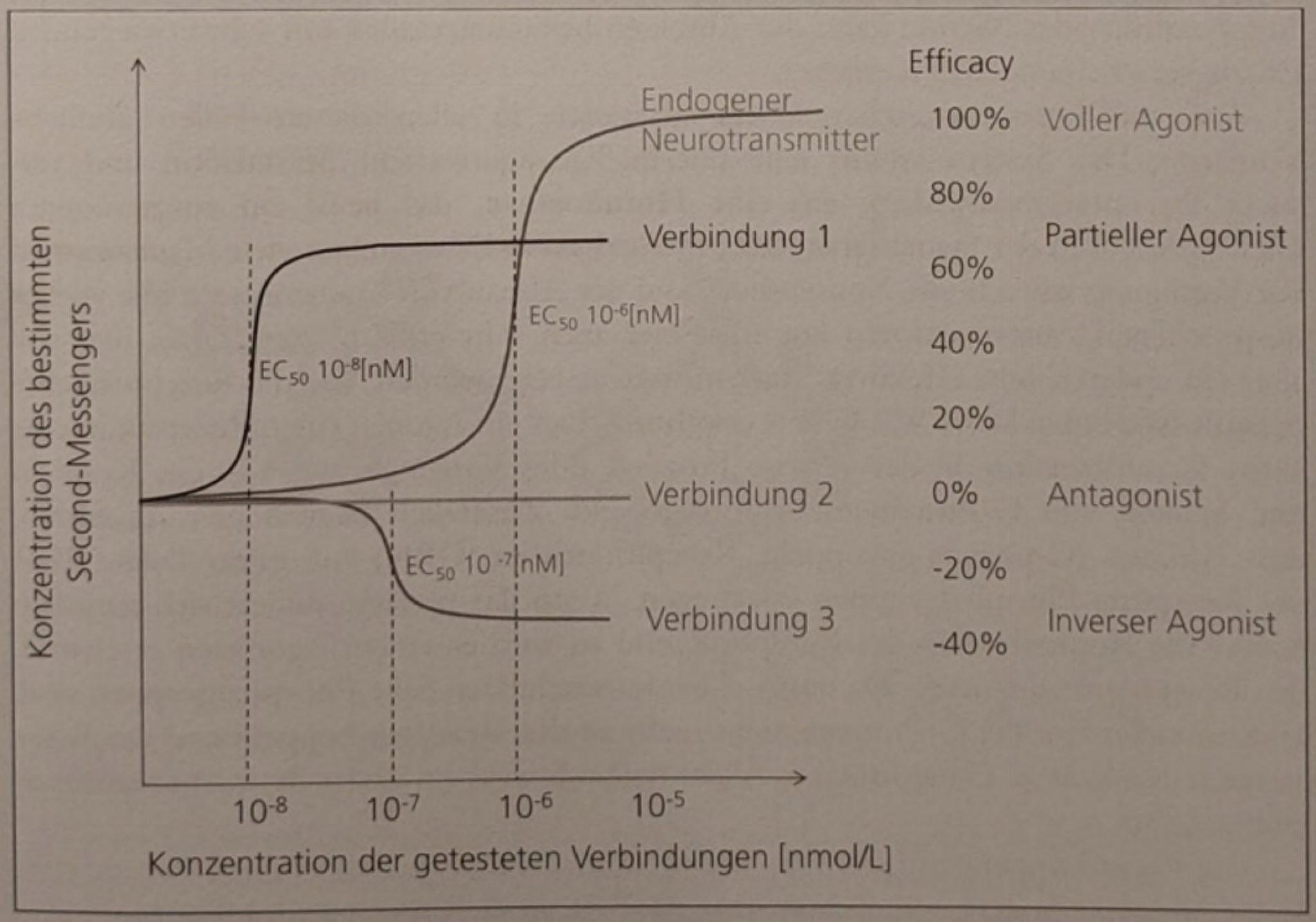


Abb. 8. Konzentration des freigesetzten Second Messengers und die Beeinflussung durch Agonisten, Antagonisten und inverse Agonisten.

Nimmt man an, es sei sehr viel Dopamin im System und es herrsche ein „übersteigertes Signalling", dann kann ein partieller Agonist, wenn er in ausreichender Menge vorhanden ist und gut bindet, die Rezeptoren besetzen und statt dem 100% Signalling, welches Dopamin hervorrufen würde, eben nur z.B. 70% des Effekts hervorrufen. Somit ist der Effekt quasi gedroßelt und wäre ähnlich dem Effekt, der durch eine entsprechende Menge eines Antagonisten hervorrufen würde.

Desensitation und Toleranz: Der Arrestin-Clathrin-Kreislauf

Wenn jemand an einem hartnäckigen Schnupfen leidet, ist er froh, dass es sehr gut wirksame Nasensprays gibt, die die Nasenschleimhäute binnen 10 Minuten soweit abschwellen lassen, dass man wieder frei durchatmen kann. Wenn man diese α-adrenergen Agonisten über einen längeren Zeitraum benutzt, wird man feststellen, dass man, obwohl der eigentliche Schnupfen vielleicht schon vorbei ist, immer noch ständig eine verstopfte Nase hat und man regelmäßig Nasenspray braucht. Wenn man sich zwingt, das Nasenspray für ein paar Tage oder Wochen wieder wegzulassen, normalisiert sich der Zustand wieder. Ähnliche Effekte wird man beobachten, wenn man über längeren Zeitraum Opioid-, Nicotin-, Serotonin- oder andere Rezeptoragonisten nimmt. Das subjektive Ausmaß der Folgen und die Geschwindigkeit, mit welcher der gewohnte Effekt in seiner Wirkstärke nachlässt und eine höhere Dosis für denselben Effekt fordert, sind ganz unterschiedlich, genauso wie die Rekonvaleszenzdauer, bis nach Abstinenz wieder der Grundzustand erreicht ist. Im Falle von z.B. Opioiden, Alkohol, Cocain, Amphetamin oder Nicotin kann das Absetzen bekanntermaßen mit schwerwiegenden Entzugserscheinungen einhergehen.

Auf molekularbiologischer Ebene passieren in allen diesen Fällen ähnliche Vorgänge: Das System erfährt eine übermäßige agonistische Stimulation und versucht ihr entgegenzuwirken, um eine **Homöostase,** das heißt ein ausgewogenes Gleichgewicht in der Signalstärke, aufrechtzuerhalten. Dazu stehen viele Mechanismen zur Verfügung wie z.B. die Neusynthese und der Abbau von Transmittern. Die vorher besprochenen Autorezeptoren kommen hier auch sehr effektiv zum Zuge; hier soll aber ein anderer, sehr effektiver Mechanismus gezeigt werden, wie die Rezeptordichte beeinflusst werden kann. Wie bereits erwähnt, bringt ein Agonist einen Rezeptor in eine aktive Konformation, in der gewisse Prozesse oder Vorgänge (wie z.B. das Koppeln und Spalten von G-Proteinen) begünstigt sind. Zusätzlich begünstigen Agonisten, dass Kinasen (G-protein-gekoppelte Rezeptorkinasen, GRK) auf intrazelluläre Teile des Rezeptors Phosphatgruppen übertragen. Wenn das passiert, ändert sich natürlich wieder die Konformation des Rezeptors, und so wird es einem Agonisten erschwert, den Rezeptor zu aktivieren. Da nun auf der intrazellulären Seite Phosphatgruppen sind, können außerdem die G-Proteine nicht mehr an den Rezeptor koppeln und die *Second messenger*-Kaskade in Gang bringen. Allein dadurch wird ein erster Bremsmechanismus eingeschaltet.

Die Phosphatgruppen haben noch eine weitere Funktion, sie ermöglichen es, dass kleine Moleküle, sogenannte **β-Arrestine** (βARR), an die Unterseite des Rezeptors, also „von innen", binden können. Wie der Name „Arrestine" schon andeutet, sperren sie den Rezeptor durch ihr Binden vorerst jegliches weiteres Signalling. Diese Vorgänge

sind natürlich auch gewissermaßen reversibel. Um den Effekt noch nachhaltiger zu gestalten, werden noch weitere Prozesse in Gang gebracht (Abb. 9). Ist ein Arrestin an einen Rezeptor gebunden, so kann eine weitere Sorte von Proteinen an das Unterteil des Rezeptors binden, die sogenannten **Clathrine.** Sie sind via komplizierte Mechanismen in der Lage, den gesamten Rezeptor von der Zelloberfläche abzuschnüren und in sogenannte *Clathrine-coated pits* zu verpacken und ins Zellinnere zu befördern (Abb. 10). Diesen Prozess nennt man **Endocytose** oder **Internalisierung**.

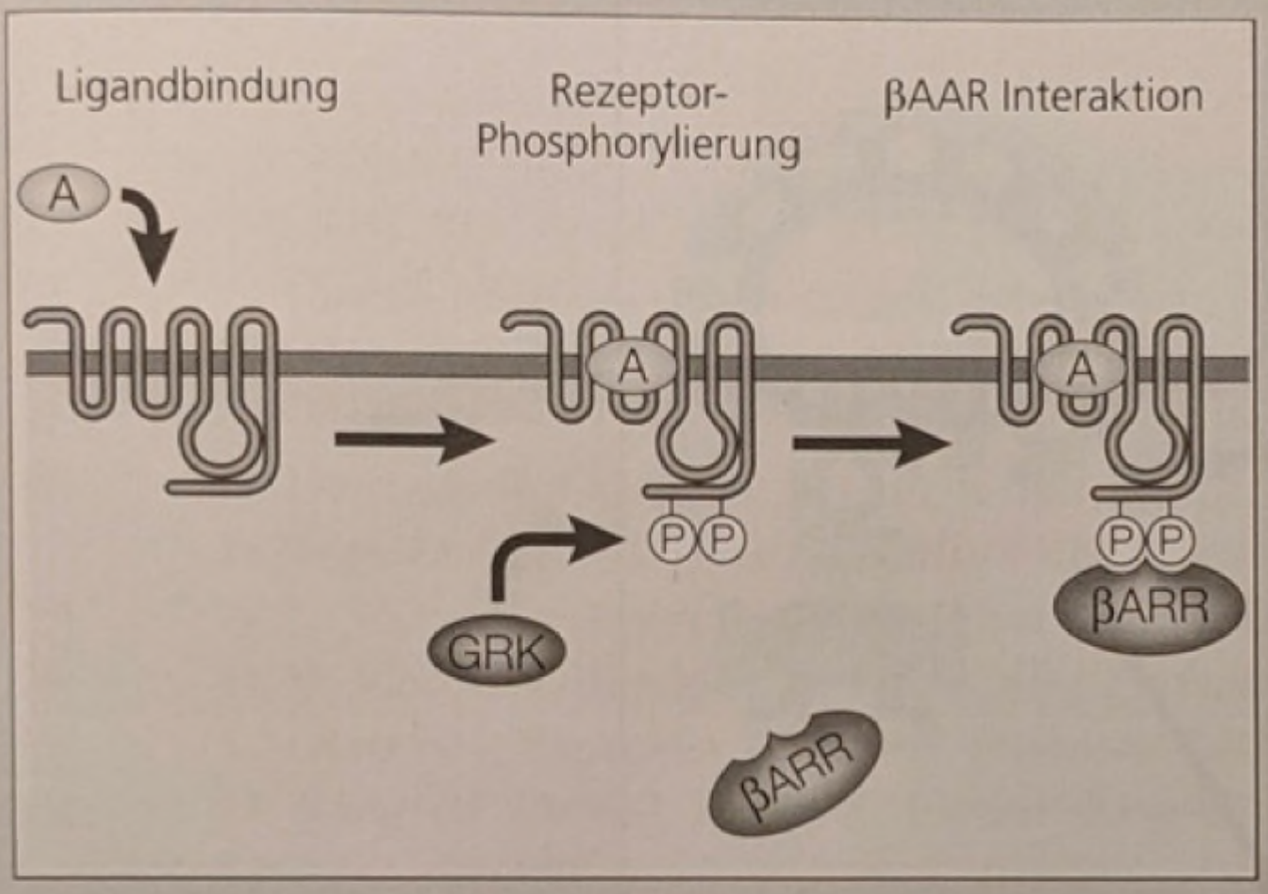


Abb. 9. Aus [11].

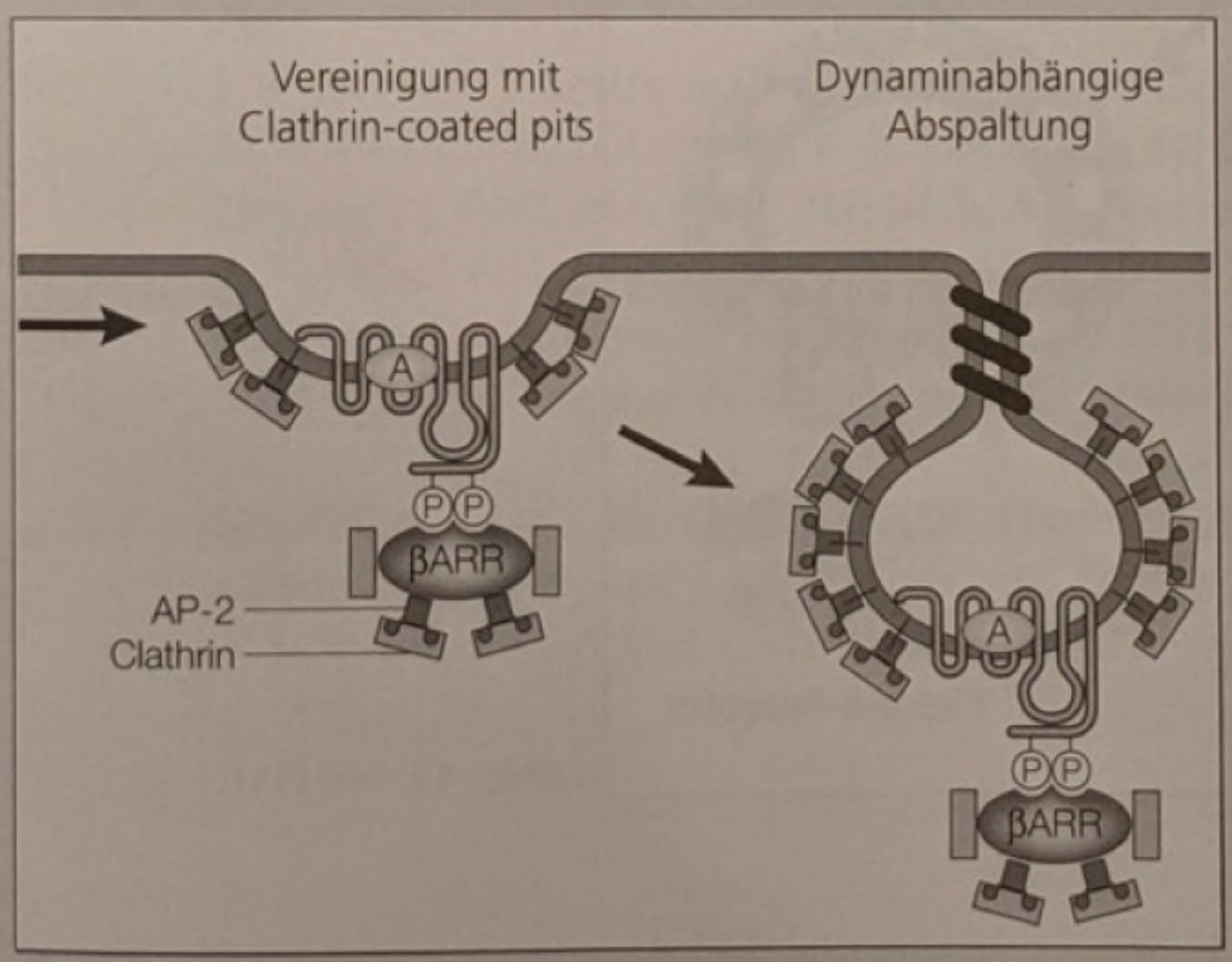


Abb. 10. Aus [11].

Es ist sofort einleuchtend, dass so ein abgepackter Rezeptor im Zellinneren seine eigentliche Funktion als Signalübermittler zwischen dem extra- und dem intrazellulären Bereich verloren hat und zugeführte Agonisten nicht mehr den gewohnten physiologischen Effekt haben. Einen solchen eingefangenen Rezeptor können prinzipiell zwei

Schicksale ereilen: Gefängnis- oder Todesstrafe. Entweder er wird irgendwann an irgendeiner Stelle wieder an die Zelloberfläche transportiert, wo er wieder funktionstüchtig seine Aufgabe verrichten kann und quasi rezykliert wird, oder aber er wird enzymatisch abgebaut. Da diese Prozesse auch mit einer Neubildung von Rezeptoren einhergehen, bedeutet das nicht, dass die Zelle nun keine Rezeptoren mehr hat, sondern nur, dass das Signalling allgemein etwas herunterreguliert wurde (Abb. 11).

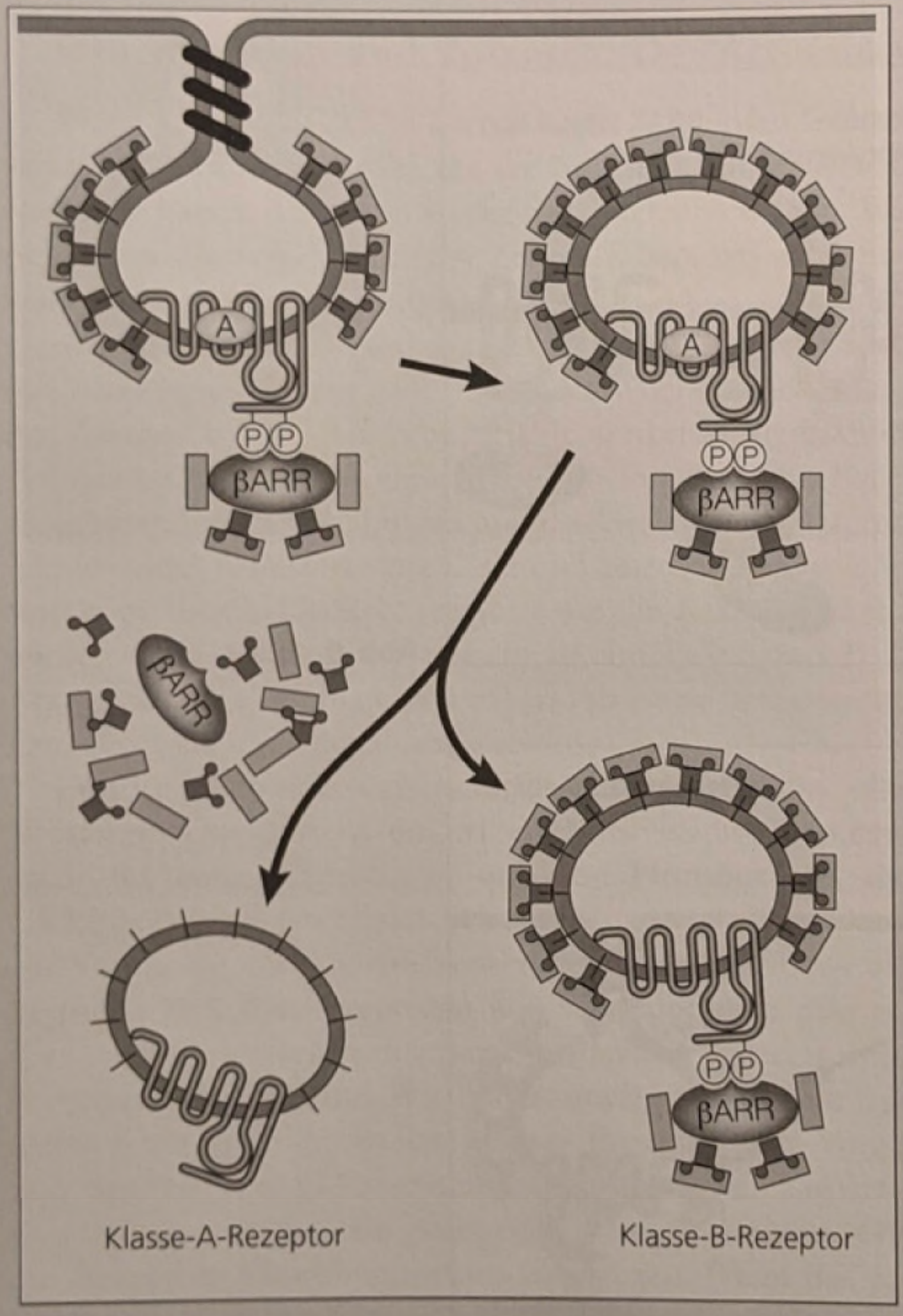


Abb. 11. Aus [11].

Wenn man sich diesen Mechanismus vorstellen kann, versteht man auch, weshalb es zu Toleranz und Kreuztoleranz von agonistisch wirksamen Verbindungen kommen kann.

Man könnte sich vorstellen, dass auch Arrestine oder Clathrine als Targets für Arzneistoffe dienen könnten, um eine Gewöhnung oder Abhängigkeit entgegenzuwirken. Gegenwärtig finden hierzu Untersuchungen zu Opioid-Rezeptoragonisten

statt, welche die Arrestinbindung und somit eine Abhängigkeit unterbinden sollen [12]. Wenn präsynaptische Autorezeptoren von so einer Desensitation durch Arrestine und Clathrine betroffen sind, hat das natürlich den genau entgegengesetzten Effekt auf das natürliche Signalling: Es wird verstärkt statt herunterreguliert. Das zeigt, wie komplex diese Regulationsmechanismen sind. Es wird auch klar, dass es zum aktuellen Zeitpunkt unmöglich ist, alle Vorgänge vorherzusagen, die ein Arzneistoff an einem biologischen System bewirkt. Vor allem gibt es einen eklatanten Unterschied zwischen einer einmaligen Gabe oder einer Dauermedikation, bei der diese regulierenden Effekte erst auftreten, ob sie erwünscht sind oder nicht.

Literatur

[1] A. Chang, M. Scheer, A. Grote, I. Schomburg, D. Schomburg. Nucleic Acids Res. Vol. 37, Database issue, D588-D592. http://www.brenda-enzymes.org/index.php4

[2] N. Hamaue, A. Ogata, M. Terado, S. Tsuchida, I. Yabe, H. Sasaki, M. Hirafuji, H. Togashi, T. Aoki. *Brain Res.* **2010**, *1309*, 110.

[3] N. L. Morse. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2009**, *81*, 373.

[4] H. W. Kim, S. I. Rapoport, J. S. Rao. *Mol. Psychiatry* **2009**, *16*, 419.

[5] J. S. Rao, S. I. Rapoport. *Curr. Mol. Pharmacol.* **2009**, *2*, 207.

[6] H. Rang, M. Dale, J. Ritter, R. Flower. *Rang & Dale's Pharmacology*. Churchill Livingstone: 2007.

[7] R. Leurs, R. A. Bakker, H. Timmerman, I. J. de Esch. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 107.

[8] J. S. Surgand, J. Rodrigo, E. Kellenberger, D. Rognan. *Proteins* **2006**, *62*, 509.

[9] M. S. Chambers, J. R. Atack, F. A. Bromidge, H. B. Broughton, S. Cook, G. R. Dawson, S. C. Hobbs, K. A. Maubach, A. J. Reeve, G. R. Seabrook, K. Wafford, A. M. MacLeod. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1176.

[10] Y. Cheng, W. H. Prusoff. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099.

[11] Mit Genehmigung aus: K. L. Pierce, R. J. Lefkowitz. *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, *2*, 727.

[12] K. Tidgewell, C. E. Groer, W. W. Harding, A. Lozama, M. Schmidt, A. Marquam, J. Hiemstra, J. S. Partilla, C. M. Dersch, R. B. Rothman, L. M. Bohn, T. E. Prisinzano. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2421.

Stichwortverzeichnis

A

A. *Siehe* Amphetamin
A2 247
4-AA 405, 419
ABDF. *Siehe* DOB-DFLY
Accutrim®. *Siehe* Norephedrin
N-Acetylamphetamin 122
N-Acetylcystein-Konjugate 564–565, 913
N-Acetyl-β-(3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenyl)ethylamin 676
N-Acetylmescalin 34, 673, 676, 679, 694
Acomplia®. *Siehe* Rimonabant
Acutran®. *Siehe* Amfecloral
N-(1-Adamantylmethyl)-2-phenylisopropylamin 98
Adderall XR® 58, 122. *Siehe auch* Amphetamin
Adenylylcyclase 954
ADHS 43, 316, 544, 619, 959
  Behandlung mit Amphetamin 58
  Behandlung mit Atomoxetin 177, 546
  Behandlung mit Bupropion 392
  Behandlung mit Lisdexamfetamin 122–123
  Behandlung mit Methamphetamin 85
  Behandlung mit Pemolin 226
  Behandlung mit Ritalin 236–238
Adifax®. *Siehe* Fenfluramin
Adipex®. *Siehe* Phentermin
Adipositas 437
2-ADN 264
Adrenalin. *Siehe* Epinephrin
Adrenalin® 548
Adrenalon 549
Adrenerge Rezeptoren. *Siehe* Adrenozeptoren
Adrenerge Verbindungen. *Siehe auch* Phenoxyalkylamine; *Siehe auch* Phenylethanolamine; *Siehe auch* Beta-Agonisten; *Siehe auch* Betablocker
  3,5-disubstituierte 635
  2-substituierte 366–371
  3-substituierte 389–390
  4-substituierte 424–435
β-Adrenerge Verbindungen. *Siehe* Adrenerge Verbindungen
Adrenochrom 32, 33, 679, 690, 691
Adrenochrom-Hypothese 33
Adrenozeptoren 545
ADS. *Siehe* ADHS
5,8-ADT 504
Advair®. *Siehe* Fluticasonpropionat
AEM 696
AEPEA 73, 157
Affinitätswert 962
Agomelatin 469
Agonist *vs.* Antagonist
  2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 816–818
1-AI 260
2-AI 78, 260, 262
AL. *Siehe* Allylscalin
Alderlin. *Siehe* Pronethalol
ALEPH 795–796
  Aryl-Positionsisomere (2,4,5-Substitution) 823
ALEPH-2 795–796
  Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
  Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
ALEPH-4 795–796
ALEPH-6 795–796
ALEPH-7 795–796
ALEPH-Derivate 795–797
  Übersicht Humandosis und Wirkdauer 796
Alertonic Elixir®. *Siehe* Pipradrol
Aletamin 158
  3,4-Methylendioxy-Analogon 581
  Thiophen-Analoga 305
Alfetamin. *Siehe* Aletamin
Alicyclische Alkylamine 349–353
Alkaloid
  Definition 23
4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyamphetamine. *Siehe* MRM-Derivate
4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-O-Derivate
Alkylamine 347–349
4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine. *Siehe* DOR-Derivate
4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-R-Derivate
N-Alkylierte Amphetamine 93–101
N-Alkylierte Phenethylamine 101–102
N-Alkylierung.
  und 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität
    2,4-disubstituierte Derivate 477–478
    2,5-disubstituierte Derivate 492–494
N-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine. *Siehe auch N*-Alkylierung
  Aryl-unsubstituiert 81–106

4-Alkylthio-2,5-dimethoxamphetamine. *Siehe* ALEPH-Derivate
4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-T-Derivate
Alles, Gordon 50, 52, 59, 94, 578
ALLMA 403
Allosterische Bindungsstellen 960
Allosterische Modulation 955
Allosterische Modulatoren 961
4-Allylanisol 408
Allylescalin. *Siehe* Allylscalin
α-Allylphenethylamin 158
Allylscalin 712–713
ALPHA 593–594
Alphamethylfentanyl 111
Alpha-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate. *Siehe* α-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
Alpharezeptoren. *Siehe* α-Rezeptoren
Alprenolol 370
Alupent®. *Siehe* Orciprenalin
Amanita muscaria 325
Ambar® 440. *Siehe auch* Methamphetamin
AMDA 275–285, 500–502
AMDH 275
Amfebutamon. *Siehe* Bupropion
Amfecloral 103
Amfepramon 417
Amide 119–120, 122–123
Amideferin 390
Amiflamin 476, 482–483
Amineptin 544
N-Aminoamphetamin 115
Aminobenzocyclobuten 260
2-Aminobenzonorbornen 265
γ-Aminobuttersäure. *Siehe* GABA
2-Amino-1,2-dihydronaphthalin. *Siehe* 2-ADN
2-Amino-3-fluor-1-phenylpropan 140
α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Rezeptor. *Siehe* AMPA-Rezeptor.
1-Aminoindan. *Siehe* 1-AI
2-Aminoindan. *Siehe* 2-AI
Aminoindane 260–263, 554, 596, 845, 909–910
Aminomethylbenzocyclobuten 260
9-(Aminomethyl)-9,10-dihydroanthracen. *Siehe* AMDA
5-Aminomethyl-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[a,d]cycloheptadien. *Siehe* AMDH
4-Aminomethyloxazol 321
2-Aminomethylpyrrol 294
2-Amino-5-phenyloxazolin-4-on 224
2-Amino-3-phenyl-1,1,1-trifluorpropan 139
5-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran. *Siehe* 5-DHBFA
6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran. *Siehe* 6-DHBFA
Aminorex 227–230, 230, 443, 621, 624
Schwefel-Analoga 233
Trifluormethyl-Analog Fluminorex 429
L-Aminosäuredecarboxylase 953
Aminosäuren 947–949
1-Aminotetralin. *Siehe* 1-AT
2-Aminotetralin. *Siehe* 2-AT
Aminotetraline 264–266, 596, 845
Aminoxaphen. *Siehe* Aminorex
Aminoxidase, Copper-containing 210
Aminoxidasen 209–222
Deaminierungsrate diverser Phenethylamine 882–883
Aminozaphen. *Siehe* Aminorex
Amitriptylin 189
Amitriptylin-Typ 189
AMMI 410
AMMT 410
AMPA-Rezeptor 957
Amphedroxyn. *Siehe* Methamphetamin
Amphepramone®. *Siehe* Diethylpropion
Amphetamin 49–66, 230, 545
Adamantyl-Analogon 353
Alicyclische Analoga 349–353
Alkylamin-Analogon 348
N-Alkylsubstitution 81–101
Base 89
Copolymere 119–121
N,*N*-Dialkylsubstitution 107–111
Ferrocen-Analogon 353
Furan-Analogon 298
gegen ADHS 58
gegen Depressionen 56. *Siehe auch* Exkurs Antidepressiva
gegen Übergewicht 56. *Siehe auch* Exkurs Anorektika
Geschichte 49–58
Illegale Produktion 64
Imidazol-Analogon 315
Isothiazol-Analogon 331
Paste 89
Pharmakologische Wirkungen 59–63
Pyridin-Analogon 334, 335
Ruthenocen-Analogon 354
Selenophen-Analogon 309
Thiazol-Analoga 323
Thiophen-Analogon 301–302
Wirkstärke der Enantiomere 62–63
(–)-*R*-Amphetamin 58, 62, 63, 109
(+)-*S*-Amphetamin
Beim Nachweis des Missbrauchs 109
im Vergleich zu (–)-*R*-Amphetamin 62
in Adderall XR® 58
in der Prodrug Lisdexamfetamin 122–123
in Go-pills 59
Noradrenerge Hypothese 62

Pharmakologisches Profil (Monoamintransporter) 621
Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Monoamintransporter 623
Amphetaminil 103
Amphetamin-Paste 89
Amphipathische Phenethylamine 939
AN 1®. *Siehe* Amphetaminil
Anexate®. *Siehe* Mefenorex
Angel Dust 234
Angiofen®. *Siehe* Mephentermin
Angiovigor®. *Siehe* Prenylamin
Angorsan®. *Siehe* Prenylamin
Anhalinin 699
Anhalonidin 683
Anhalonin 683, 699
Anhalonium lewinii 674
Anhalonium williamsii 674, 682
Anilin 175
Anisaldehyd 408
Anomoian A 38, 747
Anoran®. *Siehe* Phendimetrazin
Anorektika 103, 419–424, 437–458, 601, 618
Aminorex 228–230
Amphetamin 56–57
Amphetamin, *N*-alkyliert 103
Benfluorex 388
Benzphetamin 109
Bupropion 392
4-Chlorphentermin 420
Cycloalkylamphetamine 97
Diethylpropion 137
Fenfluramin und Verwandte 378–389
5-HT_{2C}-Rezeptor und Appetitregulierung 384. *Siehe auch* Exkurs: Anorektika
Methamphetamin 85
Pentorex 164
Phendimetrazin 250–252
Phenmetrazin 250–252
Phentermin 163–164
Rimonabant 454
Sibutramin 171, 424–425
Anorex®. *Siehe* Diethylpropion
Antagonist 963
Antagonist *vs.* Agonist
2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 816–818
Antapentan®. *Siehe* Phendimetrazin
Antazolin 215
ANTH-Verbindungen 500, 857–858
Definition 863–864
Antiadipositas. *Siehe* Anorektika
Antidepressiva 176–178, 181–200, 618–619
Agomelatin 469–470
Amitifadin 546
Amphetamin 54–55, 184–185
Atomoxetin 177, 195
Bupropion 392
Dapoxetin 195
Desvenlafaxin 428–429
DNRI 195–196
Duloxetin 177, 195
Fluoxetin 176–177, 193–195
Hydrazine 115–116, 185–186
Iproniazid 185
Isoniazid 185
Lithium 182–184
Methamphetamin 85, 184–185
Milnacipran 203
NRI 195–196
Phenelzin 116
Phenethylamin 19–20
Pheniprazin 115–116
Pipradrol 241
Ritalin 236, 238
Sibutramin 423
SNRI 195–196
SRI 195–196
SSRI 195–196
Tranylcypromin 186, 201
Tricyclische Antidepressiva (TCA) 187–191
und 5-HT_{1A}-Antagonisten 371
Venlafaxin 428
Verzögerter Wirkeintritt 959
Antihistaminikum 188, 192, 277, 286
Antiobes®. *Siehe* Fenproporex
Antiporter 617
Antitarget 444
AOC 210
6-APB 601
APD-356. *Siehe* Lorcaserin; *Siehe* Lorcaserin
5-APDB 591
6-APDB 591
Apétinil-Dépo®. *Siehe* Ethylamphetamin
5-APIN 601–602
6-APIN 601–602
Apiol 36, 905
Apiquel®. *Siehe* Aminorex
Aponeuron®. *Siehe* Amphetaminil
Aporphin 34
Appetithemmer. *Siehe* Anorektika
Appetitzügler. *Siehe* Anorektika
Apsedon®. *Siehe* 4-Chlorphentermin
Aptin®. *Siehe* Alprenolol
Arbeitsproteine 947
Argentinin 34–35
ARIADNE 492, 831–832
Ariocarpus williamsii 674
βARR. *Siehe* β-Arrestine
Arrestin-Clathrin-Kreislauf 964–968
β-Arrestine 964
Arterenol®. *Siehe* Norepinephrin
Arylalkylamine

Definition 24
Aryloxyalkylamine. *Siehe* Phenoxyalkylamine
4-Arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-BI-Derivate
Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine 67–80
Asaricin 36
Asaron 36
ASB. *Siehe* Asymbescalin
Asenapin 285
Asymbescalin 719–720
Asymb-Scaline 718–725
Asymmetrische Generalisierung 525, 528
1-AT 263-264
2-AT 78, 263, 366
Atenolol 425
Ätherische Öle 36, 408
ATK-0091 556, 582
ATK-0101 557, 582
ATK-0102 557, 582
ATK-0104 556, 582
Atomoxetin 177, 195, 454, 545, 619
Atorvastatin 147
Attentin®. *Siehe* Atomotexin
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom. *Siehe* ADHS
Autorezeptoren 959
Ayahuasca 217
Azacycloalkane. *Siehe* Kapitel 3.12.
Azacyclonol 243, 690
4-Azapara[9]cyclophan 273
Azetidine. *Siehe* Kapitel 3.12.2.
Azilect®. *Siehe* Rasagilin
Aziridine 223–224

B

B. *Siehe* Buscalin
4-BA. *Siehe* PBA
Baclofen 429
Badesalz 417
Banisteriopsis caapi 217
Barger, George 175
Base 89
Bastadin-5 38, 747
Bates, William 547
BBOX 852
BDB 556, 580–581
  Fluor-Analoga
    DFBDB 589
2,3-BDB 465
BDFA 827, 857
3-BEA 376
BEATRICE 835
Belviq. *Siehe* Lorcaserin
Bemegrid 961
Benadryl®. *Siehe* Diphenhydramin
Benfluorex 387–388, 450
Benzedrex®. *Siehe* Propylhexedrin
Benzedrin 52, 53, 56, 184, 440, 441. *Siehe auch* Amphetamin
Benzedron 417
2-Benzhydrylpyrrolidin. *Siehe* 2-(Diphenylmethyl)-pyrrolidin
Benzimidazole 601
Benzocyclobuten-Derivate 260, 393, 505
  2C-BCB 849
  Bromotomscalin 909–910
Benzocycloheptane 261, 264–266, 700
Benzodifuran 498
Benzodifurane 498–499, 854–856, 890–891, 928–929. *Siehe auch* Benzofurane; *Siehe auch* Dihydrobenzofurane; *Siehe auch* Tetrahydrobenzodifurane
  Nomenklatur 862–863
Benzodioxolylbutanamin. *Siehe* BDB
1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-butylamin. *Siehe* BDB
1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-*N*-ethyl-2-propylamin. *Siehe* MDEA
1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-*N*-methyl-2-butylamin. *Siehe* MBDB
1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-*N*-methyl-2-propylamin. *Siehe* MDMA
1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-propylamin. *Siehe* MDA
Benzofuran-Benzopyran-Derivate 857
Benzofurane 470, 600, 601. *Siehe auch* Benzodifurane; *Siehe auch* Dihydrobenzofurane; *Siehe auch* Tetrahydrobenzodifurane
Benzo Fury. *Siehe* 6-APB
Benzonorbornan 505, 901, 902
Benzothiophene 600
Benzoxazolinone 601
Benzoxepine 507, 670, 852
Benzoylpiperazine 867
Benzphetamin 109, 444, 452
Benzscalin 717
Benzylamin 175
Benzylamine 593–594, 698
Benzylamphetamin 97
2-Benzylaziridin 224
Benzylcyclopropylamin 386
Benzylhalogenide 140
N-Benzylierte Verbindungen. *Siehe* NBOMe-Verbindungen
2-Benzylmorpholin 253
N-Benzylphenethylamin 102
1-Benzylpiperazin. *Siehe* BZP
Benzylpiperazine. *Siehe* Piperazine
1-Benzylpiperidin 234
Beringer, Kurt 687
Beta-Agonisten 366, 369–370, 425, 546, 635, 746–747

Betablocker 128
2-substituierte 368–371
4-substituierte 424–427
Thiophen-Analoga 305, 393, 426
Betapressin®. *Siehe* Penbutolol
Betarezeptoren. *Siehe* β-Rezeptoren
Betaxolol 425
6-BFA 601
Biamphetamin 98
Bicucullin 35
Bindungs/Dissoziationskonstante K_D 954
Binge 88, 90
Biogenes Amin 211. *Siehe* 2-Phenethylamin, Dopamin, Epinephrin, Histamin, Norepinephrin, Serotonin und Tyramin
Bioisosterie 339–346
4-Biphenylethylamin 404
Biphenylethylamine 404, 482, 806–807
Biphetamin. *Siehe* Amphetamin
Bis-DOM 869
BIS-TOM 822–823
Bitterorange 29, 402
Bityramin 601
Bivalente Liganden 869–870, 924
Bis-DOM 869
Heterodimer 869
Homodimer 869
bk-BDB 585
bk-MBDB. *Siehe* Butylon
bk-MDA 584
bk-MDEA. *Siehe* Ethylon
bk-MDMA. *Siehe* Methylon
bk-PMMA 417
bk-Verbindungen. *Siehe* Cathinon-Derivate
BL-3912. *Siehe* ARIADNE
Blocadren®. *Siehe* Timolol
Blockade Tests 524, 527
Bluebird 688
BMB 513, 833–834
4-BMC 417
BMI. *Siehe* Body-Mass-Index
25B-NBOMe 842, 867
N-Methyl-Derivat 843
BOB 833–834
BOD 833
Body-Mass-Index 437
BOED 833
BOH 583
BOHB 833
BOHD 833
BOM 697
BOMDA 583
Bontril®. *Siehe* Phendimetrazin
Bosentan 444
BOX-Derivate 833
Boxogetten®. *Siehe* Norephedrin
4-BR 740
2-BR-6-CL-M 935–936
4-BR-3,5-DMA 740–741
6BR-DMPEA 826
Brephedron 417
2-BR-M 907–909, 934
2-BR-4,5-MDA. *Siehe* 6BR-MDA
6BR-MDA 830
2-BR-6-Me-M 935–936
3-Bromamphetamin. *Siehe* 3-BA
4-Bromamphetamin. *Siehe* PBA
4-Brom-2,5-difluoramphetamin. *Siehe* BDFA
4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin. *Siehe* DOB
4-Brom-2,5-dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2C-B
2-Bromo-6-chloromescalin. *Siehe* 2-BR-6-CL-M
Bromo-DragonFLY. *Siehe* DOB-DFLY
Bromojimscalin 909–910
5-Bromolophophin 742
2-Bromomescalin. *Siehe* 2-BR-M
2-Bromo-6-methylmescalin. *Siehe* 2-BR-6-Me-M
Brompheniramin 192
BR-TMA-6 921–922, 938–939
2-BR-TMA 907–908
Bryozoa. *Siehe* Moostierchen
BTS 54 524. *Siehe* Sibutramin
Budipin 244
Buphedron 417
Bupropion 196, 392, 417, 442, 544, 621, 624
Buscalin 707–708
Buspiron 191
Butylamphetamin 97
tert-Butylamphetamin 97, 136
Butylon 585, 625
BZ. *Siehe* Benzscalin
BZP 243, 247, 248, 868–869

C

2C-A 803
2-CA 364
3-CA 376
4-CA. *Siehe* PCA
CAB 405, 413
Cafilon®. *Siehe* Phenmetrazin
3C-AL 736, 737
Camfetamin 206
Captagon®. *Siehe* Fenethyllin
Carbamate 119, 121, 844
Carbamat-Ester-Derivate 119
Carboxylasen 954
Carditin-Same®. *Siehe* Prenylamin
Carfentanyl 112
Carphedon 233
Cat 136. *Siehe auch* Methcathinon
Catecholamine 541, 545

Catechol-O-methyltransferase. *Siehe* COMT
Catha edulis 27, 28, 131, 135
Cathin 132
(–)-Cathin 132
(+)-Cathin 132
Cathinon 28, 135, 136, 439
Cathinon-Derivate. *Siehe auch* α-Pyrrolidinopentiophenon-Derivate; *Siehe auch* α-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
  Aryl-unsubstituierte 135–138
  3,4-Methylendioxy-Derivate 583–587
  4-substituierte 416–418
Cath Strauch 27. *Siehe auch* Catha edulis
Catron®. *Siehe* Pheniprazin
Cavodil®. *Siehe* Pheniprazin
1C-B 811
2C-B 641, 797–798, 802, 825
  Ähnlichkeit zu Naturstoff 41–42, 894, 923
  N-Alkylierung 835
  Benzylpiperazin-Verwandtes 868
  Carbamat 844
  Dibromid-Analogon 921
  α-Ethylhomolog 832
  Fluoro-Derivatisierung 824–826
  Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
  Funktionelle Selektivität 819
  Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
  Metabolismus 814
  α-Methylhomolog. *Siehe* DOB
  Piperazin-Verwandte 867
  Positionsisomere 930
    6BR-DMPEA 826
  Rezeptoraffinität und -aktivität 810
  Rigidisierung der MeO-Gruppen 853–854, 856–857
  β-Substituierte Analoga 833–834
  TWEETIO-Homologisierung 822
4C-B. *Siehe* DOB-B
2C-B-7 849–850
2C-B-AN 843
2C-B-BZP 868
2C-BCB 849–850
  im 5-HT_{2A}-Rezeptormodell 858–859
2C-BCB-NBOMe 861
2CB-2,5-DIETO 821–822
2CBecca 838, 867
2CB-2ETO 821–822
2C-B-EtOH 835
2C-B-FLY 853–854
3C-B-FLY. *Siehe* DOB-FLY
2C-B-FLYMOTH 857
2C-B-FLY-NBOMe 861
2C-BI-Derivate 806
2C-B-Ind 848–849
2C-BIS-TOM 823–824
2C-BM 835
3C-BMH 582
2C-B-MOTH 856–857
2C-B-MOTHFLY 857
3C-BOH 583
2C-BU 764
3C-BZ 717, 736
2C-C 797–798, 939
2C- *vs.* 3C-Derivate
  Funktionelle Selektivität 819
  3,4,5-Serie im Vergleich zur 2,4,5-Serie 741–742
  2,3,4,5-tetrasubstituierte Derivate 902–903
  2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 808–810
  3,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 735–737
3C- *vs.* 2C-Derivate. *Siehe* 2C- *vs.* 3C-Derivate
2C-CN 802
2C-CP 765–766, 771
2C-D 763–764, 771, 900
  Funktionelle Selektivität 819
  Metabolismus 814
  Piperazin-Verwandte 867
  TWEETIO-Homologisierung 820–821
2C-D-ANTH 858
2C-DB 894, 921
  Ähnlichkeit zu Naturstoff 41, 923
2CD-2,5-DIETO 821–822
1C-Derivate
  Definition 760–762
  2,4,5-trisubstituierte Derivate 811
2C-Derivate
  Definition 734–735, 760–761
3C-Derivate
  Definition 734–735, 760–762
4C-Derivate
  Definition 760–762
  2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 831–834
  3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 696
2CD-2ETO 821–822
2CD-5ETO 821–822
3C-DFE 736, 737
3C-DFM 736, 737
Ψ-2C-DFMO 885, 887
2C-DMeA 803
4C-DOM. *Siehe* ARIADNE
2C-E 763–764, 771
  Metabolismus 814
  TWEETIO-Homologisierung 820–821
3C-E 736, 737
3-CEA 376
2CE-5ETO 821–822
1841 CERM 384
CEV. *Siehe* Closed Eye Visuals
2C-F 797–799
3C-FE 736, 737
2C-FLY-Verbindungen
  Definition. *Siehe* FLY-Verbindungen
3C-FLY-Verbindungen
  Definition. *Siehe* FLY-Verbindungen

3C-FP 736, 737
2C-G 899–900
2C-G-3 900
2C-G-4 900, 903
2C-G-5 900
2C-G-N 900
2C-G-Verbindungen 899–904
2C-H 489–491, 825, 838
  Fluorierung der MeO-Gruppen 510
  Funktionelle Selektivität 819
  rigidisierte Analoga 497, 500, 504–505
4C-H 492
Chalkogenophene 309
2C-H-ANTH 501–502, 858, 928
CHARMIAN 832
Chavibetol 36
2C-H-DFLY 499
Cheese effect. *Siehe* Tyramin-Effekt
2C-H-FLY 497, 928
China White 111
Chloramphenicol 29, 30
2-Chloramphetamin. *Siehe* 2-CA
3-Chloramphetamin. *Siehe* 3-CA
4-Chloramphetamin. *Siehe* PCA
Chlorephedrin 140
4-Chlormethamphetamin 413
2-Chloromescalin. *Siehe* 2-CL-M
4-Chlornorephedrin 414
Chlorphentermin 405, 420–421, 446, 621
4-Chlorphentermin. *Siehe* Chlorphentermin
1-(3-Chlorphenyl)piperazin. *Siehe* mCPP
1-(4-Chlorphenyl)piperazin. *Siehe* pCPP
Chlorpromazin 187, 188, 277, 283, 279, 678
2C-H-MOTH 499, 928
Chorisminsäure 25
2C-I 797–798
  Funktionelle Selektivität 819
  Metabolismus 814
4C-I. *Siehe* DOI-B
3C-IB 736
2CI-2ETO 821–822
Cimbi-5. *Siehe* 25I-NBOMe
Cimbi-36. *Siehe* 25B-NBOMe
2C-IP 764–765, 771, 776, 808, 901
3C-IP 736
Cirazolin 215
Citalopram 178, 196, 621
Citrus aurantium 29
2CJP 838, 867
Clathrine 965
Clémodril®. *Siehe* Prenylamin
Clenbuterol 746–747
2CLisaB 838, 867
2CLisaH 838
2-CL-M 907–909
6CL-MDA 830
Clobenzorex 103
Clopane. *Siehe* Cyclopentamin
Clorgylin 211, 214
Clorprenalin 366
Clortermin 366
Closed Eye Imagery 815
Closed Eye Visuals 815
3C-MAL 736
2C-MeTriox 859
CMMA 108, 109
2C-N 801–802
  Funktionelle Selektivität 819
2C-O 772, 781–782, 784, 884
Ψ-2C-O 881–883
2C-O-2 784
Ψ-2C-O-2 885–886
2C-O-3 784
Ψ-2C-O-3 885–886
2C-O-4 782, 784
2C-O-16 784
Ψ-2C-O-16 885–886
2C-O-21 784
Ψ-2C-O-21 885–886
2C-O-21.5 784
Ψ-2C-O-21.5 885–886
2C-O-22 782, 784
Ψ-2C-O-22 885–886
Ψ-2C-O-35. *Siehe* Ψ-2C-DFMO
Cocain 621, 625
2C-O-Derivate 781–784
Ψ-2C-O-Derivate 881–887
COMT 952
  im MDMA-Metabolismus 572
  und Schizophrenie 542
Contrave®. *Siehe* Naltrexon
Convolutamin A 923
Convolutamin C 923
Convolutamine 41, 923
Convolutamin F 41, 893, 923
Convolutamin H 41, 893, 943
Cordoxène®. *Siehe* Fenalcomin
Coryphantha macromeris 33
Coryphantha relephantidens 33
Coryphantha runyonii 33
CP. *Siehe* Cycloproscalin
2C-P 763–764, 771
3C-P 736, 737
(+)-CPCA 621, 624
2C-pEtOH 803
2C-pKet 803
CPM. *Siehe* Cyclopropylmescalin
2C-PYN 768, 771
Crank 85. *Siehe auch* Methamphetamin
2C-R-Derivate 763–771
  5-HT_2-Rezeptoraffinitäten 771
  Übersicht Humandosis und Wirkdauer 771

Crepasin®. *Siehe* Prenylamin
Croweacin 36
Crystal 89
3C-Scaline 734–739
  3C-Homo-Scaline 734–739
  5-HT$_2$-Rezeptoraffinitäten 737
  Nomenklatur 738
  Schwefel-Analoga. *Siehe* 3C-Thio-Scaline
  Übersicht Humandosis und Wirkdauer 736
  Vergleich mit den Scalinen 735–737
  Vergleich mit 2,4,5-trisubstituierten Analoga 741–742
2C-SE 801
2C-T 787–788, 793
  TWEETIO-Homologisierung 820–821
2C-T-1. *Siehe* 2C-T
2C-T-2 787–788, 793
  Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
  Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
  Metabolismus 814
  TWEETIO-Homologisierung 820–821
2C-T-3 788–789, 791, 793
2C-T-4 787–788, 788, 793
  TWEETIO-Homologisierung 820–821
Ψ-2C-T-4 887
2C-T-5 793
2C-T-6 789, 793
2C-T-7 793
  Metabolismus 814
  TWEETIO-Homologisierung 820–821
2CT7-2ETO 821–822
2C-T-8 788, 793
2C-T-9 788, 793
2C-T-10 793
2C-T-11 793
2C-T-12 793
2C-T-13 789, 793
2C-T-14 793
2C-T-15 788, 793
2C-T-16 788–789, 791, 793
2C-T-17 788, 794
2C-T-18 794
2C-T-19 791, 794
2C-T-20 794. *Siehe auch* 2C-T-3
2C-T-21 789–790, 794
2C-T-21.5 789–790, 791, 794
2C-T-22 789–790, 791, 794
2C-T-23 794
2C-T-24 794
2C-T-25 788, 791, 794
2C-T-26 794
2C-T-27 789, 791, 794
2C-T-28 790, 791, 794
2C-T-29 794
2C-T-30 790, 791, 794
2C-T-31 789, 791, 794
2C-T-32 789, 795
2C-T-33 789, 791, 795
2C-T-34 795
2C-T-35 795
2C-T-36 795
2C-TBU 766–767, 771, 901
2C-T-Derivate 787–795
  5-HT$_2$-Rezeptoraffinitäten 791
  Übersicht Humandosis und Wirkdauer 793
2CT2-2,5-DIETO 821–822
C-Terminus 958
2CT-2ETO 821–822
2CT-5ETO 821–822
2CT2-2ETO 821–822
2CT2-5ETO 821–822
2CT4-2ETO 821–822
2C-TFE 769, 771
3C-TFE 736, 737
2C-TFM 768–769, 771
  Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
  Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
3C-Thio-Scaline 737
  Nomenklatur 739
2C-2-TOET 823–824
2C-5-TOET 823–824
2C-2-TOM 823–824
2C-5-TOM 823–824
cut-off 962
2C-V 766–767, 771
3C-Verbindungen. *Siehe* 3C-Derivate
2C-X-Derivate 797–801
N-Cyanoamphetamin 123
N-Cyano-Derivate 123
Cyanomethylmethamphetamin 108
N-Cyano-*N*-methylphenethylamin 123
N-Cyanophenethylamin 123
1-Cyanophenethylamin 141
Cyclobutanole 204
Cyclobutylamphetamin 97
Cycloheptatriene 352
Cycloheptylamphetamin 97
Cyclohexylamphetamin 97
Cyclonarol. *Siehe* Cyclopentamin
Cyclopentamin 350
Cyclopentylamphetamin 97
Cyclophane 273, 514
Cyclopropylamphetamin 97
1-Cyclopropylisopropylamin 349
Cyclopropylmescalin 715
Cycloproscalin 713–714
Cyclosal. *Siehe* Cyclopentamin
CyHEA 352
Cyklosan. *Siehe* Cyclopentamin
Cylert®. *Siehe* Pemolin
Cymbalta®. *Siehe* Duloxetin
2C-YN 766, 768, 771

Cyproheptadin 277, 278, 280, 282, 286
Cytochrome 951

D

α-D 698–699
α,β-D 698–699
β-D 698
4-D 698, 705
DA. *Siehe* Dopamin
Dakaramin 41
Dalcipran®. *Siehe* Milnacipran
Dale, Henry Hallet 175
DAO 210
2,4-DAPEA 476
Dapoxetin 195
DARI 544
DAT. *Siehe* Dopamintransporter
Daxauten®. *Siehe* Prenylamin
DBH 951
  Inhibitoren 167, 172, 299, 390
DBR-M 934–936
DBR-TMA-6 938–939
2,4-DCA 476
2,6-DCA 535–536
3,4-DCA 535, 551
DCL-M 935–936
3,4-DCMA 551
2,3-DCPEA 466, 469
2,4-DCPEA 476
2,6-DCPEA 535
3,5-DCPEA 636
DD. *Siehe* Drug Discrimination
Deaminierung. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
  durch Aminoxidase 883
Dehalogenasen 952
2-Deoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose 148
Deprenyl®. *Siehe* Selegilin
Ψ-Derivate. *Siehe* Pseudo-Verbindungen
Desensitation 964–968
Desipramin 189, 621
Desipramin-Typ 189
Desmethylselegilin 101
Desobesi®. *Siehe* Fenproporex
Desopimon®. *Siehe* 4-Chlorphentermin
DESOXY. *Siehe* Desoxymescalin
Desoxy-D2PM. *Siehe* 2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin
Desoxyephedrin. *Siehe* Methamphetamin
3-Desoxy-MDA 591
4-Desoxy-MDA 591
Desoxymescalin 743
Desoxyn® 85, 103, 440. *Siehe auch* Methamphetamin
Desoxypipradrol 240, 242, 253
  offenkettiges Analogon 168
Desoxyscaline 743–744
Desoxy-TMA-2. *Siehe* DOM
Desvenlafaxin 429
Desyphed®. *Siehe* Methamphetamin
Deuterium-Derivate 340–341
  von Dopamin 544
  von MDA 588
  von MDMA 588, 593
  von Mescalin 698–699
  von 2-Phenethylamin 19
Dexatrim®. *Siehe* Norephedrin
Dexedrin. *Siehe* Amphetamin
Dexfenfluramin. *Siehe* (+)-*S*-Fenfluramin
Dexoval®. *Siehe* Methamphetamin
Dextroamphetamin. *Siehe* (+)-*S*-Amphetamin
Dextrofemin 103
2,4-DFA 476
3,4-DFA 551
2DF-2C-B 824–826
2DF-2C-H 826
DFE. *Siehe* Difluoroescalin
DFIP. *Siehe* Difluoroisoproscalin
DFLY-Verbindungen
  Definition 862–863
  mögliche Toxizität 865–866
DF-M 936
DFM. *Siehe* Difluoromescalin
DFMDA 588–589
DFMDMA 589
DFMDPEA 589
2,6-DFPEA 535
5-DHBFA 591
6-DHBFA 591
  Methoxy-Analogon 829. *Siehe auch* F
2,3-DHPEA 466
2,4-DHPEA 476
N,*N*-Dialkylamphetamine 107–111
N,*N*-Dialkylphenethylamine 111–113
N,*N*-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine
  Aryl-unsubstituiert 107–114
Diaminoxidase 210, 211
Diazepam 960
Diazine 337
Diazinylalkylamine 337–338
2,6-Dibromomescalin. *Siehe* DBR-M
Dicel®. *Siehe* Fenproporex
2,6-Dichloramphetamin. *Siehe* 2,6-DCA
3,4-Dichloramphetamin 413, 428. *Siehe* 3,4-DCA
Dichlorisoprenalin 134, 368
2,6-Dichloromescalin. *Siehe* 2CL-M
2,3-Dichlorphenethylamin. *Siehe* 2,3-DCPEA
2,6-Dichlorphenethylamin. *Siehe* 2,6-DCPEA
3,5-Dichlorphenethylamin. *Siehe* 3,5-DCPEA
2,5-Dichlortranylcypromin 513
3,4-Dichlortranylcypromin 555
α,α-Dideuterophenethylamin 19, 340
DIDI. *Siehe* α,β-D

Didrex®. *Siehe* Benzphetamin
Diethylcathinon 137
Diethylpropion 72, 137, 138, 378, 392, 442, 585, 624
β,β-Difluoramphetamin 139
β,β-Difluor-4-chloramphetamin 414
Difluoroescalin 710–711
Difluoroisoproscalin 713–714
Difluoromescalin 708–710
2,6-Difluoromescalin. *Siehe* DF-M
2,6-Difluorphenethylamin 535
Dihydrobenzofuran 495
Dihydrobenzofurane 496, 700–701, 829–830, 851–853. *Siehe auch* Tetrahydrobenzodifurane
  5-DHBFA 591
  6-DHBFA 591
  Nomenklatur 862–864
1-(Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-aminopropan. *Siehe* 5-DHBFA
1-(Dihydrobenzofuran-6-yl)-2-aminopropan. *Siehe* 6-DHBFA
6,7-Dihydro-5*H*-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amin. *Siehe* 5,6-MDAI
1-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-2-propylamin. *Siehe* IAP
3,4-Dihydroxymethamphetamin 564
2,6-Dihydroxyphenethylamin 533
3,4-Dihydroxyphenethylamin. *Siehe* Dopamin
Dillapiol 36, 906
Dimephenopan. *Siehe* *N*,*N*-Dimethylamphetamin
Dimere Verbindungen 869
2,5-Dimethoxy-4-alkyloxyamphetamine. *Siehe* MRM-Derivate
2,5-Dimethoxy-4-alkyloxyphenethylamine. *Siehe* 2C-O-Derivate
2,5-Dimethoxy-4-alkylthioamphetamine. *Siehe* ALEPH-Derivate
2,5-Dimethoxy-4-alkylthiophenethylamine. *Siehe* 2C-T-Derivate
2,3-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,3-DMA
2,4-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,4-DMA
2,5-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,5-DMA
2,6-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,6-DMA
3,4-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 3,4-DMA
3,5-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 3,5-DMA
2,5-Dimethoxybenzoylpiperazin 514
2,5-Dimethoxy-4-butylamphetamin. *Siehe* DOBU
2,5-Dimethoxy-4-*sec*-butylamphetamin. *Siehe* DOSB
2,5-Dimethoxy-4-*tert*-butylamphetamin. *Siehe* DOTB
2,5-Dimethoxy-4-butylphenethylamin. *Siehe* 2C-BU
2,5-Dimethoxy-4-*tert*-butylphenethylamin. *Siehe* 2C-TBU
2,5-Dimethoxy-4-chloramphetamin. *Siehe* DOC
2,5-Dimethoxy-4-chlorphenethylamin. *Siehe* 2C-C
2,5-Dimethoxy-4-cyanoamphetamin. *Siehe* DOCN
2,5-Dimethoxy-4-cyanophenethylamin. *Siehe* 2C-CN
2,5-Dimethoxy-4-cyclopropylphenethylamin. *Siehe* 2C-CP
2,5-Dimethoxy-4-ethenylamphetamin. *Siehe* DOV
2,5-Dimethoxy-4-ethenylphenethylamin. *Siehe* 2C-V
2,5-Dimethoxy-4-ethinylamphetamin. *Siehe* DOYN
2,5-Dimethoxy-4-ethinylphenethylamin. *Siehe* 2C-YN
2,5-Dimethoxy-4-ethylamphetamin. *Siehe* DOET
2,5-Dimethoxy-4-ethylphenethylamin. *Siehe* 2C-E
2,5-Dimethoxy-4-fluoramphetamin. *Siehe* DOF
2,5-Dimethoxy-4-(2-fluorethyl)amphetamin. *Siehe* DOEF
2,5-Dimethoxy-4-fluorphenethylamin. *Siehe* 2C-F
2,5-Dimethoxy-4-(2-fluorpropyl)amphetamin. *Siehe* DOPF-2
2,5-Dimethoxy-4-(3-fluorpropyl)amphetamin. *Siehe* DOPF
2,5-Dimethoxy-4-iodamphetamin. *Siehe* DOI
2,5-Dimethoxy-4-iodphenethylamin. *Siehe* 2C-I
2,5-Dimethoxy-4-isobutylamphetamin. *Siehe* DOIB
2,5-Dimethoxy-4-isopropylamphetamin. *Siehe* DOIP
2,5-Dimethoxy-4-isopropylphenethylamin. *Siehe* 2C-IP
2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin. *Siehe* DOM
2,5-Dimethoxy-4-methylphenethylamin. *Siehe* 2C-D
2,5-Dimethoxy-4-methylselenophenethylamin. *Siehe* 2C-SE
2,5-Dimethoxy-4-nitroamphetamin. *Siehe* DON
2,5-Dimethoxy-4-nitrophenethylamin. *Siehe* 2C-N
2,3-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,3-DMPEA
2,4-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,4-DMPEA
2,5-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,5-DMPEA
2,6-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,6-DMPEA
3,4-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 3,4-DMPEA
3,5-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 3,5-DMPEA
1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminobutan 633
2,5-Dimethoxy-4-phenylphenethylamine. *Siehe* 4-Aryl-substituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine
2,5-Dimethoxyphenylpiperazin 514
2,5-Dimethoxy-4-(3-phenylpropyl)amphetamin. *Siehe* DOPP
1-[2,5-Dimethoxy-4-(3-phenylpropyl)phenyl]-2-propylamin. *Siehe* DOPP
2,5-Dimethoxy-4-(1-propinyl)phenethylamin. *Siehe* 2C-PYN
2,5-Dimethoxy-4-propylamphetamin. *Siehe* DOPR
2,5-Dimethoxy-4-propylphenethylamin. *Siehe* 2C-P
3,4-Dimethoxytranylcypromin 594
2,5-Dimethoxy-4-trifluorethylamphetamin. *Siehe* DOTFE
2,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluorethyl)amphetamin. *Siehe* DOTFE
2,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluorethyl)phenethylamin. *Siehe* 2C-TFE
2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylamphetamin. *Siehe* DOTFM
2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylphenethylamin. *Siehe* 2C-TFM

3,4-Dimethylaminorex 232
Dimethylamphetamin. *Siehe* N,N-Dimethylamphetamin
β,β-Dimethylamphetamin 171
N,N-Dimethylamphetamin 72, 107, 108, 136
2,4-Dimethylamphetamin 482
2,6-Dimethylamphetamin 536
3,5-Dimethylamphetamin 635
Dimethylamylamin 349
Dimethylcathinon 72, 136
N,N-Dimethyl-2-chlorophenethylamin 140
DIMETHYL-DOB 843–844
β,β-Dimethylmescalin 696
N,N-Dimethylmescalin 33, 692
2,6-Dimethylmescalin. *Siehe* DMe-M
3,4-Dimethylmethcathinon 417
3,5-Dimethyl-4-methoxyphenethylamin 744
N,N-Dimethyl-5-(methylthio)varacin 40, 942
α,α-Dimethylphenethylamin. *Siehe* Phentermin
N,α-Dimethylphenethylamin. *Siehe* Methamphetamin
N,N-Dimethylphenethylamin 111
N,N-Dimethylsynephrin 402
Dimoxamin. *Siehe* ARIADNE
Dinintel®. *Siehe* Clobenzorex
Diphenhydramin 192, 277, 279, 281, 282, 286
Di(β-phenylisopropyl)amin 98
Di(β-phenylisopropyl)methylamin 110
Diphenylmethylpiperazine 249
2-(Diphenylmethyl)piperidin. *Siehe* Desoxypipradrol
Diphenylmethylpiperidine 240–243, 244–245
2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin 242
4,4-Diphenylpiperidine 244
Diphenylprolinol 242, 446
Diphenylpyrazine 135
N,N-Dipropyl-tranylcypromin 203
Discriminative Stimulus 523
Disruption 524
Disubstituierte Phenylalkylamine 459–464
2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine 465–474
2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine 475–488
2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine 489–520
N-Alkylierungen 492–494
Ersatz der MeO-Gruppen 507–510
Rigidisierte Analoga 494–510
2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine 531–540
3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine 541–614
3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine 631–638
Disulfide 792
N,N-DMA 107
2,3-DMA 465, 466–467
2,4-DMA 475, 478–479
2,5-DMA 491–492, 801, 851–852
Funktionelle Selektivität 819
rigidisierte Analoga 495–500
Thiophen-Analogon 514
2,6-DMA 531–533, 534
3,4-DMA 549, 552
3,5-DMA 632–633
DMAA. *Siehe* Dimethylamylamin
4-DMAA 405, 419
2,5-DMA-hemiFLY-2 496
2,5-DMA-hemiFLY-5 496
2,5-DMB 492
3,5-DMB 633
DMBDB 556, 581
DMCM 962
DMCPA 846
DMCPA-FLY 861
2-DM-DOM 813–814
5-DM-DOM 813–814
DME 553
2,3-DMeA 466
2,4-DMeA 476, 482
2,6-DMeA 536
3,5-DMeA 635
DMe-M 935–936
3,4-DMeMC 417
DMMDA 905–906
DMMDA-2 906
DMMDMA 905–906
2,3-DMPEA 465
2,4-DMPEA 475, 477–478
2,5-DMPEA 489–491
2,6-DMPEA 531
3,4-DMPEA 549, 552–553
3,5-DMPEA 631–632
DMT 270
2,4-DNPEA 476
DNRI 196
DOA 804
Positionsisomere 827
DOAC 804
DOAM 781
DOB 799–801
Aminotetralin-Analogon 846
Aryl-Positionsisomere (2,4,5-Substitution) 826
Benzoxepin-Analogon 852
Carbamat 844
Dibromid-Analogon 921
Enantioselektivität 807
Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 807, 810
Funktionelle Selektivität 819
Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 807, 810
Metabolismus 813
N-Methylierung 835, 843–844. *Siehe auch* METHYL-DOB
Rigidisierung der MeO-Gruppen 853–854, 856–857
Tetrahydroisochinolin-Analogon 866
Vergiftung 865
DOB-ANTH 857–858
DOB-AT 846
DOB-B 832

Intrinsische Aktivität 832
DOB-CE 844
DOB-DFLY 854–855
Toxizität 865–866
DOB-DFLYMOTH 857
DOB-EtOH 835
DOB-FLY 853–855
DOB-FLYMOTH 857
DOB-hemiFLY-5 496, 851–852
DOB-MOTH 856–857
DOB-MOTHFLY 857
DOBN 781
DOBU 775, 780
DOC 799–801
Metabolismus 813
DOCA 804, 805
DOCN 804
DODB 921
DODFMO 786
Ψ-DODFMO 885, 887
DODMeA 805
DOEF 778, 780
DOET 774–775, 776, 780
N-Methylierung 835
Schwefel-Analoga 822–823
DOETM. *Siehe* METHYL-DOET
DOF 799–801
Positionsisomere 827
DOFMO 786
DOHX 781
DOI 799–801
Benzoxepin-Analogon 852
N-Benzylierte Analoga 837
Enantioselektivität 807
Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 807, 810
Funktionelle Selektivität 819
Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 807, 810
Metabolismus 813
N-Methylierung 844
Rigidisierung der MeO-Gruppen 853
DOI-B 832
DOIB 777, 780
DOI-hemiFLY-2 853
DOI-NBMD 838
DOI-NBOMe 836–837, 838
DOIP 764, 776–777, 780, 808
DOM 772–775, 780, 937
Aminoindan-Analogon 845
Aminotetralin-Analogon 845
Aryl-Positionsisomere
2,4,5-Substitution 826
2,4,6-Substitution 887–888, 889
Cyclobutan-Analoga 846
Cyclopropan-Analoga 846
Funktionelle Selektivität 819
Geschichte 772–774
Metabolismus 812–813
Metaboliten 805
N-Methylierung 835. *Siehe auch* BEATRICE
Rigidisierung der MeO-Gruppen 851–854
Sauerstofffreie Analoga 828
Schwefel-Analoga 822–824
Tetrahydroisochinolin-Analogon 866
Wirkung der Enantiomere im Menschen 774
2-DOM 826
5-DOM 826
Ψ-DOM 887–888
DOM-AI 845
DOM-AT 845
DOMCl 804
Ψ-DOM-DFLY 890–891
DOM-FLY 853–854
Ψ-DOM-FLY 890–891
DOMOM 804
DON 802, 804, 805
Funktionelle Selektivität 819
Positionsisomere 827
DOOC 781
DOOH 804
L-DOPA 31, 32, 110, 542
Dopachrom 31
Dopamin 541–544
Biologische Herkunft 26
Fluor-Analoga 659
natürliches Vorkommen 30
Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
Dopamin-β-Hydroxylase. *Siehe* DBH
Dopaminhypothese 553
Dopamin-Rezeptoren 541
Dopamintransporter 544, 616
Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
DOPF 778, 780
DOPF-2 778, 780
DOPP 283, 284, 775, 781
DOPR 774–775, 776, 780
Doracil®. *Siehe* Mefenorex
DOR-Derivate 772–781
5-HT_2-Rezeptoraffinitäten 780–781
Übersicht Humandosis und Wirkdauer 780–781
DOSB 777, 780
Dose-Response-Kurven 523
DOTB 777, 781
DOTFE 778, 780
DOTFM 778, 780
Benzoxepin-Analogon 852
DFLY-Analogon 855
FLY-Analogon 855
Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
DOTFM-DFLY 855
DOTFM-FLY 855

DOTFMO 786
DOTMA 936–937
DOV 778
DOV-21,947. *Siehe* Amitifadin
DOX-Derivate 799–801
  5-HT_2-Rezeptoraffinitäten 801
Doxepin 189
Doxyfed®. *Siehe* Methamphetamin
DOYN 778, 780, 810
DPIA 98
D2PM. *Siehe* Diphenylprolinol
2-DPMP. *Siehe* Desoxypipradrol
Dragon-FLY-Verbindungen. *Siehe* DFLY-Verbindungen
Dramamin®. *Siehe auch* Diphenhydramin
Drinalfa®. *Siehe* Methamphetamin
Droge
  Definition 23
Drug Discrimination 521–530, 576–577, 620
Duloxetin 177, 178, 195, 371
Duromin®. *Siehe* Phentermin
Dysmalgine®. *Siehe* Dextrofemin

E

E. *Siehe* Escalin
EA-1297 555
EA-1316 549
EA-1319. *Siehe* TMA
EA-1322 549
4-EA 403
2,3-EBDB 466
Echinocactus lewinii 674
Echinopsis-Kakteen 674
Echinopsis terscheckii 692
EC-Nummer 950
Ecopipam 452
Ecstasy 560
Ecstasy-Tabletten 560
EDA 587, 588
EDEN 556
Edgewood Arsenal Experiments 689
EDMA 590, 591
EDPEA 590
EEE 820–821
Ψ-EEE 889
EEM 820–821
Efficacy 962
Efroxine®. *Siehe* Methamphetamin
Elektronegativität
  diverser Atome und -gruppen 798
Elemicin 36, 37, 559, 745
Elontril®. *Siehe* Bupropion
EMA-3 591
EMA-4 591
EMDA-2 828–829
EME 820–821
EMM 772, 820
Empathogen
  Namensherkunft 557
Empatic®. *Siehe* Zonisamid
Endocytose 965
Entaktogen
  MDMA 576–577
  Namensherkunft 557
Enzyme 950–955
Enzyme Commissions Number 950
Enzym-Hemmstoff 954
Ephedra 27, 28, 50, 131
Ephedrin 27, 131–132, 623
  als Anorektikum 439
  als Medikament 50, 51
  Azetidin-Analoga 224
  Furan-Analogon 297
  Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
  3-Pyrrolyl-Analogon 294
  Strukturbeweis 82, 83
  zur Synthese von Methamphetamin 93
[1R,2S]-(–)-Ephedrin 131
[1S,2R]-(+)-Ephedrin 131
Ephedrine 27
  Stereoisomere 131
Ephedron 135. *Siehe auch* Methcathinon
Epinephrin 547–549
Epocol®. *Siehe* Prenylamin
Ergothionein 43
Eros. *Siehe* 2C-B
Escalin 707–708
  Intrinsische Aktivität 707
Escitalopram 178
Essenzielle Amphetamine 36–38
Essenzielle Öle 36
Esterasen 952
Estragol 36, 408
4-ETA 404
Etafedrin 134
ETAI 388, 452
2-Et-DOM 828
5-Et-DOM 828
1-Ethinylphenethylamin 141, 157
Ethylamphetamin 95, 97, 98, 103, 380
  Vergleich mit beta-Keto-Analogon 136
4-Ethylaminorex 231
α-Ethylamphetamin 164
3,4-Ethylendioxyamphetamin. *Siehe* MDC
3,4-Ethylidendioxyamphetamin. *Siehe* EDA
ETHYL-H 555
ETHYL-J 556, 624
ETHYL-K 556
ETHYL-L 557

α-Ethylmescalin. *Siehe* AEM
Ethylon 585, 625
α-Ethylphenethylamin 157
N-Ethylphenethylamin 102
α-Ethylphenethylamine. *Siehe* 4C-Derivate
N-Ethyltyramin 403
Eticyclidin 234
Etilefrin 390, 624
Eucardion®. *Siehe* Prenylamin
Eugenol 36
Eumelanine 32
Eutylon 585
Excitatorische Ionenkanäle 955
Exelon®. *Siehe* Rivastigmin
EXP-561 206

F

F , 496
F-2 829–830
F-22 829–830
F-310. *Siehe* 5-DOM
2-FA 364
3-FA 376
4-FA. *Siehe* PFA
Facetoperan 240
FAD 209
Fake 205
fake cocain 205
Fantasy 815
2-FAP 297
Fastin®. *Siehe* Phentermin
2F-DA 659
6F-DA 659
p-F-Deprenyl 404
18FDG 148
FE. *Siehe* Fluoroescalin
2-FEA 297
3-FEA 299, 376
Fenalcomin 103
Fencamfamin 75, 78, 205, 206, 207
Fenethyllin 103
Fenfluramin 230, 378–389, 623
  mit Phentermin. *Siehe* Fen/Phen
  Schwefel-Analogon 385
(–)-*R*-Fenfluramin 382
(+)-*S*-Fenfluramin 378, 382, 447–449
Fenisec®. *Siehe* Fenproporex
Fenorex®. *Siehe* Fenproporex
Fenozolon 226
Fen/Phen 73, 163, 378, 446–447, 449
Fenproporex 103
Fentanyl 112, 526
Fentanyle 76, 78, 112, 245, 253
Ferrocen 341
Ferrocenylisopropylamin. *Siehe* FIPA
Fettleibigkeit 437
Fettsucht 437
Fingerprint
  von MDMA 575
FIPA 353
Fitton®. *Siehe* Fenethyllin
FLA 336 476, 482–483
FLA 365 890
FLA 668 476
FLA 788 476
Flavin-Adenin-Dinucleotid 209
FLEA 556
Flephedron 417
Fliegenpilz 325–329
Floradren. *Siehe* Methylhexanamin
Fluctin®. *Siehe* Fluoxetin
Flumazenil 961
Fluminorex 429
β-Fluoramphetamin 139
3-Fluoramphetamin. *Siehe* 3-FA
4-Fluoramphetamin. *Siehe* PFA
Fluoressigsäure 145, 151, 152, 580, 710, 711
Fluorierte Phenethylamine. *Siehe* Exkurs: Fluor in der Medizinalchemie
Fluorit 145
Fluoroescalin 710–711
Fluor-Ohmefentanyl 112
Fluoromescalin 710
2-Fluoromescalin. *Siehe* 2-F-M
β-Fluoromescalin 697
Fluoroproscalin 712
2-Fluor-2-phenylcyclopropylamin 203
Fluortranylcypromin 203
5-Fluoruracil 146, 150
Fluoxetin 75, 147, 152, 176–178, 192–195, 197, 230, 343, 371, 411, 414, 428, 619, 621
Flussspat 145
Fluticasonpropionat 147
Flutiorex 386, 452
Fluvoxamin 196
Flyscalin 700–701
FLY-Verbindungen 497–498
  Definition 862
FM. *Siehe* Fluoromescalin
2-F-M 909
2-FMC 417
3-FMC 417
4-FMC 417
2F-MDA 653, 657–658
5F-MDA 657–658, 746
6F-MDA 657–658, 830–831
Formetorex. *Siehe* *N*-Formylamphetamin
Fomocain 429
N-Formylamphetamin 122
Forthan. *Siehe* Methylhexanamin

FP. *Siehe* Fluoroproscalin
FpCA 405
Frenquel. *Siehe* Azacyclonol
Freud, Sigmund 687
2-F-Tyramin 476
Full Agonist 962
Funktionalität 962
Funktionelle Efficacy. *Siehe* Intrinsische Aktivität
Funktionelle Potenz
  der Stereoisomere von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 807
  Effekt einer α-Methylierung, bei 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 810
  Effekt einer α-Methylierung, bei 3,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 735
  rigidisierter Derivate 855–856
Funktionelle Selektivität
  von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 818–819
  von 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 735
Furan 297
Furanylalkylamine 297–300
2-Furanylalkylamine 297–299
3-Furanylalkylamine 299–300
1-(2-Furanyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-FAP
1-(2-Furanyl)-2-ethylamin. *Siehe* 2-FEA
1-(3-Furanyl)-2-ethylamin. *Siehe* 3-FEA
2-Furanylmethylamin 297
3-Furanylmethylamin 299
1-(2-Furanyl)-2-(methylamino)-propan. *Siehe* 2-FMAP
2-(2-Furanyl)-2-propenylamin 299

G

G. *Siehe* GANESHA
G-3 902
G-4 903
G-5 902–903
G 130 252
G22355 187
GABA 326, 342, 961
Gaboxadol 328
Gacilin®. *Siehe* Fenproporex
Gamma-Aminobuttersäure. *Siehe* GABA
GANESHA 901–902, 937
GANESHA-Verbindungen 899–904
Generalisation 523
Generalisierungsstudie 526
Geranamin. *Siehe* Methylhexanamin
Geschichte
  N-Alkylamphetamine 93–94
  Amphetamin 49–58
  Anorektika 437–458
  Antidepressiva 181–200
  DOM 772–774
  MDA 578
  MDMA 559–562
  Mescalin 681–692
  Methamphetamin 82–87
  Ritalin 236–238
  TMA 694–695
Glaukoma. *Siehe* Grüner Star
Glucoenergan®. *Siehe* Fencamfamin
Glutathion-Konjugate 564–565, 913, 940–941
G-N 903
Go-pills 56, 59
GPCR. *Siehe* G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
G-Proteine 958
G-Protein gekoppelte Rezeptoren 957–959
Grund-signalling 960
Grüner Star
  Behandlung mit 5-HT_{2A}-Agonisten 779, 859, 904
5-(GSyl)-N-Me-α-MeDA 740
Guanethidin 118
Guanine nucleotide-binding proteins 958

H

H 75/12 550
Haber, Fritz 559
Halluzination
  Definition 815
Halluzinogen
  Definition 815
4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine. *Siehe* DOX-Derivate
4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-X-Derivate
Haloephedrine 140
Haloperidol 245
Hammet-Konstante
  diverser Atome und -gruppen 798
Harmin 215
Hauschild, Fritz 83
H-DFLY 499, 928
HEA 376
Head twitch 819
Heffter, Arthur 683, 934
Heffter-Technik 685
HemiDFLY-Verbindungen
  Definition 862–863
Hemi-Flyscalin 700–701, 907
HemiFLY-Verbindungen
  Definition 862
Herzcon®. *Siehe* Prenylamin
Herzklappenfehler 73, 163, 229, 378, 383, 388, 444, 446, 449
Heteroaromaten 289, 341
Heteroarylalkylamine 289–292
  natürlich vorkommende 42–45

Heterodimere Verbindungen 869
Heterorezeptoren 959
N-Heterosubstituierte Phenylalkylamine 115–126, 844–845
Heterotrimer 958
Hexahydrobenzodipyran 499
Hexahydrobenzodipyrane 499–500, 856–857, 928–929
  Nomenklatur 863
Hexenring 325
Hexylamphetamin 97
N-Hexylphenethylamin 102
H-FLY 497, 928
HHMA 564
Histamin 42–43, 211, 218, 219, 235, 249, 291, 313–318, 616, 959
  Isothiazol-Analogon 331
  Isoxazol-Analogon 325
  Oxazol-Analogon 321
  Pyridin-Analogon 333, 334, 335
  Pyrimidin-Analogon 337
  Thiazol-Analoga 323–324
Histamin-Rezeptoren 316
Histamin H_1-Rezeptorliganden 281–283
L-Histidin 42, 313, 315
Historik. *Siehe* Geschichte
Hitler, Adolf 84
HIV-Protease-Inhibitoren
  mit MDMA 566
HMA 550, 572
HMMA 550, 572
H-MOTH 499, 928
25H-NB 493, 838
25H-NBOH 493, 838
25H-NBOMe 493, 836, 838
25H-NMe 493, 838
25H-NPr 493, 838
2-HO-Dopamin 653
Hoffmann, Heinrich 236
Homarylamin 555
Homodimere Verbindungen 869
Homöostase 964
Homo-Scaline 704–717
  5-HT_2-Rezeptoraffinitäten 716
  Humandosis und -wirkdauer 705–707
  Grafische Gegenüberstellung der Dosis 717
  Vergleich zu den Schwefel-Analoga 727
Homo-3-thio-Scaline 728–730
Homo-4-thio-Scaline 726–727
Hordenin 29, 64, 402, 403
HOT-2 792
HOT-7 792
HOT-17 792
HOT-Derivate 792
5-HT. *Siehe* Serotonin
5-HTP 953
5-HT_{1A}-Rezeptor
  Affinitäten (Tabelle)
    2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine 936
    2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 909
  Antagonist, Wirkung mit SSRI 371
5-HT_{2A}-Rezeptor. *Siehe auch* Grüner Star
  Affinitäten 477–478, 480–482
    Rigidisierte Derivate 701, 891, 909–910
  Affinitäten (Tabelle)
    2,5-disubstituierte Derivate 509
    2,3,4,5,6-pentasubstituierte Derivate 936
    2,3,4,5-tetrasubstituierte Derivate 909
    2,4,5-trisubstituierte Derivate 771, 780–781, 791, 801, 804, 806, 825
      2C- *vs.* 3C-Derivate 810
      Stereoisomere 807
      N-substituierte 838
    3,4,5-trisubstituierte Derivate 716, 737
  Bindungsmodell 498, 759–760, 854, 859
  Lipophilie und Bindungseigenschaften 816–818
  Signalpfade 959
  Subtyp-selektive Liganden 866–867
  Wechselwirkung mit Phenethylaminen 757–760
5-HT_{2B}-Rezeptor
  und Herzklappenfehler 229, 383, 444, 446
  und MDA 579
  und MDMA 562, 566
  und Psychedelika 444–445
5-HT_{2C}-Rezeptor 757–758
  Affinitäten 480–481
    Rigidisierte Derivate 891, 909–910
  Affinitäten (Tabelle)
    2,5-disubstituierte Derivate 509
    2,3,4,5,6-pentasubstituierte Derivate 936
    2,3,4,5-tetrasubstituierte Derivate 909
    2,4,5-trisubstituierte Derivate 771, 780–781, 791, 801, 804, 825
      N-substituierte 838
    3,4,5-trisubstituierte Derivate 716, 737
  und Nahrungsaufnahme 384–385, 438
Huxley, Aldous 691
Hydrazin 185
Hydrazine 115–117, 185–186, 212
Hydrin®. *Siehe* Methamphetamin
Hydrocortanin 699
Hydrolasen 952–953
Hydrophobizität
  diverser Atome und -gruppen 798
N-Hydroxyamphetamin 118
Hydroxy-DOM 805
β-Hydroxyhistamin 318
Hydroxylamine 118–119. *Siehe auch* HOT-Verbindungen
Hydroxylasen 951
β-Hydroxymescalin 697
3-(3-Hydroxyphenyl)-*N*-(1-propyl)piperidin 243

5-Hydroxytryptamin. *Siehe* Serotonin
Hydrylon 584
Hyperilex®. *Siehe* Pemolin
hypertensive Krise 216
Hyperthermie-Modell
  Korrelation mit Potenz von Psychedelika 764, 776, 815
Hypnagogie 815

I

4-IA. *Siehe* PIA
IAM.PC α 817
IAP 591–592
IB. *Siehe* Isobuscalin
Ibotensäure 326
IBOX 852
Ice 89
IC_{50}-Wert 962
IDA 587, 588
Idazoxan 215
IDNNA 844
3-IEA 376
IM. *Siehe* Isomescalin
2-I-M 907–909
Imagery 815
IMBF. *Siehe* DOI-hemiFLY-2
Imidazolderivate 42
Imidazolylalkylamine 313–320
1-Imidazolylalkylamine 314–315
2-Imidazolylalkylamine 315
4(5)-Imidazolylalkylamine 315–319
2-(4-Imidazolyl)cyclopropylamin 318
Imidazolylessigsäure 317
2-(1-Imidazolyl)ethylamin 314
Imipramin 79, 187–189, 191, 192, 277–278, 280
Imipramin-Typ 189
25I-NB 837, 838, 842
25I-NBAm 838
25I-NBCN 838
25I-NBF 837, 838
25I-NBMD 838
25I-NB34MD 838
INBMeO. *Siehe* 25I-NBOMe
[^{3}H]INBMeO 841–842
25I-NBMeOH 838
25I-NBOH 838
25I-NBOH45MD 838
25I-NBOMe 836–838, 838
25I-NBpF 838
25I-NBpTFM 838
25I-NBTFM 838
Incorna®. *Siehe* Prenylamin
Indanalkylamine 701–702
Indanylaminopropan. *Siehe* IAP
Indeloxazin 196
Inderal® 368. *Siehe auch* Propranolol
25I-NDHF 838
Indol 269, 293, 295
Indolin 269
Indolylalkylamine 503
Inhaler 85. *Siehe auch* Vicksinhaler®
  Amphetamin 52, 56
  Methamphetamin 85
Inhalierstift. *Siehe* Inhaler
Inhibitorische Ionenkanäle 955
25I-NMeFur 838
25I-NMeInd 838
25I-NMePyr 838
25I-NMeThiop 838
25I-NNap 837, 838
25I-N1Nap 838
25I-N1Nap2OH 838
25I-N2Nap1OH 838
25I-N2Nap3OH 838
Inositoltriphosphat 962
INPEA 426
Internalisierung 622, 965
Intrinsische Aktivität 963
  N-benzylierte Derivate 836
  2C-BCB 849–850
  der Stereoisomere von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 807
  Effekt einer α-Methylierung, bei 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 810
  Effekt einer α-Methylierung, bei 3,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 735
  Escalin 707
  Jimscalin 702
  Mescalin 707
Intropin®. *Siehe* Dopamin
Inverse Agonisten 961, 963
4-Iodamphetamin. *Siehe* PIA
2-Iodomescalin. *Siehe* 2-I-M
Ionamin®. *Siehe* Phentermin
Ionotrope Glutamat-Rezeptoren 956–957
Ionotrope Rezeptoren 955
IP. *Siehe* Isoproscalin
IP_3. *Siehe* Inositoltriphosphat
Iproclizid 213
Iproclozid 186
Iproniazid 101, 185–186, 213, 216
  Kombination mit *N*-Alkylphenethylaminen 101
  Kombination mit Mescalin 678–679
  Kombination mit Phenethylamin 18
Irreversible Hemmstoffe 955
Irrorin®. *Siehe* Prenylamin
Isobuscalin 715
Isocarboxazid 186
Iso-DOB 664
Iso-DOM 664

Isohistamin 315
Isolissoclinotoxin A 911
Isomerasen 954
Isomeride®. *Siehe* (+)-*S*-Fenfluramin
Isomescalin 653, 654, 772
Isoniazid 182, 185
Isoprenalin 468, 546–547
4-Isopropylaminorex 231
Isopropylamphetamin 95, 136
ISOPROPYL-H 555
3,4-Isopropylidendioxyamphetamin. *Siehe* IDA
N-Isopropylphenethylamin 102
Isoproscalin 713–714
Isoproterenol 468, 546
Isosafrol 36, 559, 575
Isosterie 339
Isothiazolylalkylamine 331
1-(5-Isothiazolyl)-2-aminopropan 331
2-(5-Isothiazolyl)ethylamin 331
Isoxazolylalkylamine 325–330
2-(3-Isoxazolyl)ethylamin 325
Isoxsuprin 425
Isuprel®. *Siehe* Isoprenalin
4-ITA 404
2-I-TMA 908
Ixel®. *Siehe* Milnacipran

J

J 556
Jatrosom®. *Siehe* Tranylcypromin
JB-516. *Siehe* Pheniprazin
Jimscalin 701, 702, 848, 909
Johanniskraut 182
Joubertiamin 33
JP992. *Siehe* Benfluorex
Julia. *Siehe* DOTMA

K

K 556
Kainat 957
Kakdeendünger 417
Katovit®. *Siehe* Prolintan
Ketamin 234
K_i-Wert 962
Köllisch, Anton 559
Kolokol-1 112
Kompetetive Radioligand-Verdrängungsstudie 962
Kompetitive Bindung 954
Konstitutive Aktivität 960
Kopfschütteln 819

L

L 557
Lactamine®. *Siehe* Prenylamin
Ladostigil 261
LE-25. *Siehe* 2C-D
Lebic®. *Siehe* Baclofen
Lefetamin 73, 159, 160, 394, 395, 421
Lephetamin. *Siehe* Lefetamin
Leptodactylin 29, 392
Leucettamin A 39
Leucettamin B 39
Leucettamine 38–39
2-Lever-Verfahren 524
3-Lever-Verfahren 524
Levoamphetamin. *Siehe* (–)-*R*-Amphetamin
Lewin, Louis 682
Lidepran. *Siehe* Facetoperan
Lidocain 537
Ligand
  Funktionalität 960–962
  Klassifizierung 962–964
σ-Ligand 99, 108, 111
Ligandgesteuerte Ionenkanäle 955–957
Ligasen 954
Lilly 110140 176, 193. *Siehe auch* Fluoxetin
Linea® 137. *Siehe* Diethylpropion
Lineal®. *Siehe* Fenproporex
Linyl®. *Siehe* Phentermin
Lioresal®. *Siehe* Baclofen
Lipenan®. *Siehe* Fenproporex
Lipitor®. *Siehe* Atorvastatin
Lipolin®. *Siehe* Fenproporex
Lipophilie
  und Psychoaktivität 815, 816–818
Lisdexamfetamin 58, 122, 123, 453
Lissoclibadin 1, 2 und 3 40, 942–943
Lissoclibadine 40, 942
Lissoclinotoxin A 40, 910, 911
Lissoclinotoxin C 40, 911
Lissoclinotoxin D 40, 911
Lissoclinotoxine 40, 910–911, 942–943
Lissoclinotoxin E 40, 942
Lissoclinotoxin F 40, 942
Lithium 182–184
Lokomotionsstudie
  Versuchsanordnung 96
Londonderry Lithia 182
Lophophin 34, 721, 745
Lophophora 682
Lophophora echinata 674
Lophophora fricii 674
Lophophora williamsii 674, 684
Lophophorin 683
Lorcaserin 384, 395, 452

LSD 270
5-HT_2-Rezeptoraffinitäten 838
Phenethylamin-Ergolin-Hybride 506
Strukturelle Überlagerung mit Naphtofuranen 847–848
Lucofen®. *Siehe* 4-Chlorphentermin
Lungenhochdruck. *Siehe* Pulmonalarterielle Hypertonie
LY 121768 213
LY227942 177
Lyasen 953–954
(+)-*S*-Lysinyl-(+)-*S*-Amphetamin. *Siehe* Lisdexamphetamin

M

M. *Siehe* Mescalin
M-154. *Siehe* DIMETHYL-DOB
2-MA 363, 364–365
3-MA 375, 377–378, 384
4-MA 403, 407–408
Macromerin 33, 553
Madrine®. *Siehe* Methamphetamin
MAL. *Siehe* Methallylscalin
MALM 787
Ψ-MALM 885–886
M-ALPHA 593–594
MAM 787
MAO. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
MAO A. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
MAO B. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
MAO C 211
MAO-Inhibitor 128, 172, 201–203, 318, 386, 418, 594–595, 890
Clorgylin 483
Hydrazin-Derivate 212
Kombination mit Phenethylamin 18, 101
MDMA 562
Phenelzin 116
Pheniprazin 116
Propargylamin-Hemmstoffe 214
reversible. *Siehe* RIMA
Tranylcypromin 201
Marsilid®. *Siehe* Iproniazid
4-MAX 231
Mazindol 446, 621
MBA 554
4-MBC 417
MBDB 556, 580–581
Fluor-Analoga
DFMBDB 589
2,3-MBDB 466
MBM 786
MBP 417
MCA 376
MCAT 417
mCPP 249
MDA 555, 578–579
Aminorex-Analogon 594
Benzylpiperazin-Analogon 597
Cyclobutyl-Analogon 594
Cyclopropyl-Analogon 594
Deuterium-Analoga 588
Fluor-Analoga
DFMDA 589
2F-MDA 657–658
5F-MDA 746
6F-MDA 830–831
Indan-Analogon 595–596
Isochinolin-Analogon 597
mit zusätzlichem Alkyloxy-Substituent 745, 828–829
mit zusätzlichem Aryl-Methylsubstituent 656–657, 745–746, 830
Pemolin-Analogon 594
Tetralin-Analogon 595–596
2,3-MDA 465, 467–468
Thiophen-Analoga 471
4,5-MDAI 596
5,6-MDAI 596
MDAL 556
MDAM 556
5,6-MDAT 596
6,7-MDAT 596
MDBA 556
MDBP. *Siehe* MDBZP
MDBU 556
MDBZ 556
MDBZP 597–598
MDC 590
MDCF3 556
MDCM 556
MDCP 556
MDCPM 556
MDDE 556
MDDFE 556, 580
MDDM 556, 587, 625
2,3-MDDMA 465
MDE. *Siehe* MDEA
MDEA 556, 579, 587, 624
Fluor-Analoga
DFMDEA 589
2,3-MDEA 465
MDFE 556, 580
MDFEM 786
Ψ-MDFEM 885–886
MDFM. *Siehe* Metadifluoromescalin
MDHE 556
MDHOET 556
MDIB 556
MDIP 556

MDMA 230, 555, 557–578, 623
Beta-Keto-Analoga 583–587
Deuterium-Analoga 588, 593
Enantioselektivität 567–572, 574–575
Fluor-Analoga 589–590
DFMDMA 589
Geschichte 558
Isotopen-Verteilung 575
Metabolismus 572–573, 913
mit zusätzlichem Alkyloxy-Substituent 828–829
Neuronale Wirkmechanismen 562–566
Neurotoxizität 562–566, 913
Physiologische Nebenwirkungen 562–566
Pulmonalarterielle Hypertonie 566
Serotoninsyndrom 217
Therapeutisches Potential 577–578
Thiophen-Analoga 598
und Oxytocin-Levels 563
Verschieben der Aminofunktion 593–594
(–)-*R*-MDMA 567–572, 574
(+)-*S*-MDMA 567–572, 574
2,3-MDMA 465
MDMC 590, 591
MDMCM 556
MDMEO 555
MDMEOET 556
MDMP 581
MDOC 556
MDOH 555
MDPAmP. *Siehe* MDPV
MDPBuP 586
MDPCPAcP 586
2,3-MDPEA 465
3,4-MDPEA 555, 580
Fluor-Analoga
DFMDPEA 589
MDPH 581
MDPHEN 556
MDPHeP 586
M-DPIA 110
MDPIAmP 586
MDPL 556
MDPPP 586
MDPR 556, 579, 587
MDPV 137, 586, 619, 625, 626
MDSE 556
MDTB 556
MDTFE 556, 580
MDTFM 555
MDTHAP-1 471
MDTHAP-2 471
MDTHAP-3 471
MDTHMAP-2 471
MDTHMAP-3 471
ME. *Siehe* Metaescalin
2-MeA. *Siehe* oTAP
2-MEA 365
3-MeA. *Siehe* mTAP
4-MeA. *Siehe* pTAP
Mebanazin 186
4-MEC 417
Mecodrin 53. *Siehe auch* Amphetamin
MEDA 745
N-Me-DA 550
Mediator®. *Siehe* Benfluorex
Medipin 244
3-Me-2,5-DMA. *Siehe* Iso-DOM
6-Me-2,4-DMA 889
6-Me-DOM 937
MEE 820–821
Mefenorex 103
Melanine 31
Melatonin 270
Melympia. *Siehe* Metadifluoromescalin
MEM 772, 785, 786, 804, 820
Ethylvariationen 820
Ψ-MEM 885–886
4-MeMC 417
2Me-MDA 653, 656, 657
5Me-MDA 656, 657, 745–746
6Me-MDA 656, 657
N-Me-α-MeDA 740
Menocil®. *Siehe* Aminorex
5-MeO-DMT
Phenethylamin-Analoga 503
6-MeO-DOM. *Siehe* Z-7.2
8-MeO-DPAT 367
Mephedron 417
Mephentermin 73, 164
Mephin®. *Siehe* Mephentermin
Meratran®. *Siehe* Pipradrol
2-Mercapto-2-phenethylamin 138
Meridia®. *Siehe* Sibutramin
Mescalin 673–692, 772, 883
Arylsubstituierte Analoga
Aryl-pentasubstituiert 934–936
Aryl-tetrasubstituiert 907–909
Chemie 675–676
Demethylierte Analoga 742–743
Deuterium-Analoga 698–699
Fluor-Analoga 708–710, 718–719
Funktionelle Selektivität 735, 819
für weitere strukturelle Abwandlungen. *Siehe* Kapitel 8.4.3. - 8.4.10.
Geschichte 681–692
Intrinsische Aktivität 707
Metabolismus 676–678
Natürliches Vorkommen 673–692
Pharmakologie 676–680
rigide Analoga 699–702
Sauerstofffreie Analoga 743–744
Strukturbeweis 686–687

subjektive Wirkung im Menschen 680–681
N-Substitution 692–694
α-Trifluoromethyl-Analogon 696
Vorkommen 33
Mescalin-Derivate
Nomenklatur 702–704
Mescaline Unit
Definition 707
Mescalin-Thioanaloga
Nomenklatur 723–725
Mesembrin 33
Meskalin. *Siehe* Mescalin
Metabolismus
MDMA 572–573
im Zusammenhang mit Neurotoxizität 563–566, 913
Mescalin 676–678
2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 812–818
Metabotrope Rezeptoren 958
Metadifluoromescalin 718–719
META-DOB 826
META-DOF 827
META-DOI 826
META-DOT 823
Metaescalin 718–719
Metallocene 353–354
Metamsustac®. *Siehe* Methamphetamin
Metaproscalin 718–719
Meta-Scaline 718–725
meta-Tolylaminopropan. *Siehe* mTAP
Meth. *Siehe* Methamphetamin
Methallylescalin. *Siehe* Methallylscalin
Methallylscalin 715
Methampex®. *Siehe* Methamphetamin
Methamphetamin 81–93
gegen ADHS 85
gegen Depressionen 85. *Siehe auch* Exkurs Antidepressiva
gegen Übergewicht 85. *Siehe auch* Exkurs Anorektika
Geschichte 82–87
illegaler Konsum 89, 92–93
Pharmakologische Wirkung 87–92
Thiophen-Analogon 303, 306
(–)-*R*-Methamphetamin 81, 109, 621
(+)-*S*-Methamphetamin 81, 109
Erstsynthese 82
Noradrenerge Hypothese 62
Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Monoamintransporter 623
Methcathinon 71, 135, 136, 142, 417
Methedrin® 184. *Siehe auch* Methamphetamin
Inhalierstift 85
Methedrinal®. *Siehe* Methamphetamin
Methedron 417
Methiopropamin 303
Methoxamin 134, 512, 512–513, 513
N-Methoxyamphetamin 118
2-Methoxyamphetamin. *Siehe* 2-MA
3-Methoxyamphetamin. *Siehe* 3-MA
4-Methoxyamphetamin. *Siehe* 4-MA
N-(2-Methoxybenzyl)mescalin. *Siehe* M-NBOMe
N-Methoxy-Derivate 118–119, 555
5-Methoxy-Eugenol 36
β-Methoxymescalin. *Siehe* BOM
2-Methoxymethamphetamin. *Siehe* 2-MMA
4-Methoxymethcathinon 417
3-Methoxy-4-methylamphetamin 554
Methoxyphedrin 417
Methoxyphenamin 365
4-Methoxyphenethylamin 408
1-(2-Methoxyphenyl)piperazin. *Siehe* OMPP
1-(4-Methoxyphenyl)piperazin. *Siehe* PMPP
2-(Methylamino)-ethanol 347, 348
Methylaminorex 231–232
Stereoisomere 232
4-Methylaminorex. *Siehe* Methylaminorex
Methylamphetamin. *Siehe* Methamphetamin
2-Methylamphetamin. *Siehe* oTAP
3-Methylamphetamin. *Siehe* mTAP
4-Methylamphetamin. *Siehe* pTAP
α-Methylamphetamin. *Siehe* Phentermin
β-Methylamphetamin 168
N-Methyl-D-apartat 957
Methylbenzodioxolylbutanamin. *Siehe* MBDB
N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamin. *Siehe* MBDB
Methylbiamphetamin 110
METHYL-DOB 835, 843–844
3-Methyl-2C-D. *Siehe* 2C-G
N-Methyl-2,5-DMA 491
METHYL-DOET 835
N-Methyl-DOM. *Siehe* BEATRICE
3,4-Methylendioxyaletamin 581
5,6-Methylendioxy-2-aminoindan. *Siehe* 5,6-MDAI
3,4-Methylendioxyaminorex 595
6,7-Methylendioxy-2-aminotetralin. *Siehe* 6,7-MDAT
2,3-Methylendioxyamphetamin. *Siehe* 2,3-MDA
3,4-Methylendioxyamphetamin. *Siehe* MDA
Methylenedioxybenzylpiperazin. *Siehe* MDBZP
1-(3,4-Methylendioxybenzyl)piperazin. *Siehe* MDBZP
Methylendioxy-Derivate
2,3-disubstituierte Derivate 468
3,4-disubstituierte Derivate 578–599
MDMA 557–578. *Siehe auch* MDMA
Übersicht 555–557
Naturstoffe
Ätherische Öle 36–38
Leucettamine 39
Thiophen-Analoga 471–472, 598

2,3,4-trisubstituierte Derivate 656–660
2,3,6-trisubstituierte Derivate 669–670
2,4,5-trisubstituierte Derivate 828–831
2,4,6-trisubstituierte Derivate 905–907
3,4,5-trisubstituierte Derivate 699–700, 721–722, 745–746
3,4-Methylendioxy-*N*-ethylamphetamin. *Siehe* MDEA
3,4-Methylendioxykathinone 583–587
3,4-Methylendioxymethamphetamin. *Siehe* MDMA
3,4-Methylendioxypemolin 595
3,4-Methylendioxyphenethylamin. *Siehe* 3,4-MDPEA
Methylendioxyphentermin 581
3,4-Methylendioxyphenylalkylamine 555–593
Alkylierung am α-Kohlenstoff 580–582
mit zusätzlichem Aryl-Substituent 828–831
Modifikation der Dioxol-Gruppe 587–593
Modifikation der Seitenkette 594–598
N-Substitution 578–580. *Siehe auch* MDMA
Substitution am β-Kohlenstoff 582–587
Übersicht der einfachen Derivate 555–557
Verschieben der Amino-Funktion 593
3,4-Methylendioxy-*N*-propylamphetamin. *Siehe* MDPR
Methylendioxypyrovaleron. *Siehe* MDPV
3,4-Methylendioxytranylcypromin 594–595
N-Methylephedrin 28
4-Methylephedron 417
4-Methylethcathinon 417
Methyleugenol 36
METHYL-H 555
Methylhexamin. *Siehe* Methylhexanamin
Methylhexanamin 349
N-Methylhistamin 43, 314
N-π-Methylhistamin 314
N-τ-Methylhistamin 314
4-Methylhistamin 316
Methylhistamine 43, 314–317
4-Methylimidazol 314
5-Methylimidazol 314
METHYL-K 556, 582
METHYL-L 557
METHYL-MA 408
α-Methylmescalin. *Siehe* TMA
β-Methylmescalin 696
N-Methylmescalin 33, 692
4-Methylmethcathinon 417
N-Methyl-4-methylaminorex 232
METHYL-MMDA-2 828–829
Methylon 584–585, 625
α-Methylphenethylamin. *Siehe* Amphetamin
β-Methylphenethylamin 167
N-Methylphenethylamin 50, 101, 102
α-Methylphenethylamine. *Siehe* 3C-Derivate
Methylphenidat 236–239, 621, 624, 625, 626
Analoga Strukturen 239
Stereoisomere 237
2-Methylthioamphetamin. *Siehe* 2-MTA
3-Methylthioamphetamin. *Siehe* 3-MTA
4-Methylthioamphetamin. *Siehe* 4-MTA
5-(Methylthio)-varacine 40, 942
N-Methyltyramin 402, 403
Metoprolol 425
Metralindol 215
Metrotonin. *Siehe* *N*,*N*-Dimethylamphetamin
MeTriox 859
α-Me-Tyramin 403
α-Me-Tyrosin 403
Mexil®. *Siehe* Mexiletin
Mexiletin 537
Mezcal 684
Mezkalin 683, 684, 685. *Siehe auch* Mescalin
MFA 376
MFEM 786
Ψ-MFEM 885–886
Milnacipran 203
Mind control 688
MIPM 786
Mirapront®. *Siehe* Phentermin
Mitogen 229
Mittagsblumengewächs 33
MK-ULTRA 688
MMA 377, 554
Namensunterscheidung 377
2-MMA 363, 365
4-MMA 408
MMAI 554
MMALM 787
Ψ-MMALM 885–886
MMDA 745
MMDA-2 828–829
MMDA-3a 653, 659
MMDA-3b 653, 659
MMDA-5 669–670
MME 772, 820
MMM. *Siehe* TMA-2
M-NBOMe 693
Moclobemid 215
Modatrop®. *Siehe* Pentorex
Molare Refraktion
diverser Atome und -gruppen 798
Molly. *Siehe* mTFMPP; *Molly steht auch für MDMA, siehe* MDMA
Monoaminhypothese 191
Monoaminoxidasehemmer. *Siehe* MAO-Inhibitor
Monoaminoxidasen. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
Monoamintransporter 615–630
Reverse Transport 619
Struktur-Aktivitäts-Beziehungen 623–627
Substrate 618
Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
Wiederaufnahmehemmung 618
Monosubstituierte Phenylalkylamine 357–362
Moostierchen 41, 893, 923

Amathia convoluta 41
Morphin 24, 112, 204, 317, 390, 391, 392, 395, 678
Phenylalkylamine mit ähnlicher Wirkung 390–392
Morpholine 250–253
MOTH-Verbindungen
Definition 863
Movergan®. *Siehe* Selegilin
MP. *Siehe* Metaproscalin
MPA. *Siehe* 2-THMAP
MPAA 405
MPM 785, 786
MPP^+ 246
MPPP 246, 344, 417, 418
4-MPPP 417
MPTP 246
MRM-Derivate 784–787
Übersicht Humandosis und Wirkdauer 786–788
2-MTA 363
3-MTA 376
4-MTA 404, 410–411, 419
Thiophen-Analogon 427
mTAP 376, 378
4-MTB 412
MTDA 745
MTFEM 786
Ψ-MTFEM 885–886
mTFMPP 247, 248, 249, 253, 514, 868
MTMA 404
4-MTMA 404, 411
4-MTMB 412
M.U. *Siehe* Mescaline Unit
Muscale Button 682, 684
Muscarin 326
Muscazon 326
Muscimol 325–330, 961
Muskatnuss 36, 37, 38, 558, 559, 745
Muskatnuss-Mysterium 36–38
MXEA 375
Mydriasis 548
Myristica fragrans 558
Myristicin 36, 37, 559, 745

N

4-NA 405, 414
5-(NACSyl)-*N*-Me-α-MeDA 740
Nagai, Nagayoshi 82, 131
1-NAP 469
2-NAP 599
Naphthofurane 506, 847–848
1-Naphthylalkylamine 469
1-Naphthylaminopropan. *Siehe* 1-NAP
2-Naphthylaminopropan. *Siehe* 2-NAP
Narcein 34
Narkolepsie
und Amphetamin 52, 58
und Methamphetamin 85
und Methylphenidat (Ritalin) 236
und Pemolin 226
Narlumucin 35
Native American Church 692
Natürlicher Agonist 962
Naturstoffe
Definition 23
mit Phenethylaminstruktur 23–48
Nazett. *Siehe* Cyclopentamin
24-NB 475, 477
24-NBOH 475, 477
24-NBOMe 475, 477, 836
NBOMe-Verbindungen
2,5-disubstituierte Derivate 493
Rigide Analoga 866–867
2,4,5-trisubstituierte Derivate 836–843
intrinsische Aktivität 836
3,4,5-trisubstituierte Derivate 693
NE. *Siehe* Norepinephrin
Nelfinavir
mit MDMA 566
Neodrine®. *Siehe* Methamphetamin
Neo-Synephrin 389
NET. *Siehe* Norepinephrintransporter
Nethalide. *Siehe* Pronethalol
Nexus. *Siehe* 2C-B
Nialamid 186
Nichols, David E. 761, 845
Nicotinischer Acetylcholinrezeptor 955–956
Nifenalol 426
4-Nitroamphetamin 414
NMDA. *Siehe* *N*-Methyl-D-apartat
6N-MDA 827
Nobesine®. *Siehe* Diethylpropion
Nocain 621, 624
3-NOEA 376
Nomifensin 544
Noradrenalin. *Siehe* Norepinephrin
Noradrenerge Hypothese 61
Noramiflamin 476
[1*R*,2*S*]-(–)-Norephedrin 132
[1*S*,2*R*]-(+)-Norephedrin 132
Norephedrine 28, 134
cyclische Analoga 204
Stereoisomere 132
Norepinephrin 542, 545–547
Fluor-Analoga 659
Natürliches Vorkommen 32
Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
Norepinephrintransporter 616
Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
Norfenfluramin 379, 381
(–)-*R*-Norfenfluramin 381, 382

(+)-*S*-Norfenfluramin 381, 382
Norfluoxetin 177, 193
Norisodrin®. *Siehe* Isoprenalin
Normaform®. *Siehe* Phentermin
Norodin®. *Siehe* Methamphetamin
Norpropylhexedrin 350
Nortriptylin 189
NP 30®. *Siehe* Prenylamin
NRI 196
Nucleocidin 145
Nucynta®. *Siehe* Tapentadol

O

Obedrin-LA®. *Siehe* Methamphetamin
Obenix®. *Siehe* Phentermin
Obex®. *Siehe* Phendimetrazin
Obex LA®. *Siehe* Phendimetrazin
OCA 364
OCT. *Siehe* Organischer Kationentransporter
Octamoxin 213
Octanol-Wasser Verteilung. *Siehe* Lipophilie
Octopamin 29, 88, 402
OEV. *Siehe* Open Eye Visuals
OFA 364
Ogata, Akira 82
8-OH-DPAT 366–373
Oligosulfide 39–41, 910–912, 942, 942–943
Olympia. *Siehe* Difluoromescalin
OMA 363, 364
OMPP 249
Onlemin® 103. *Siehe* Prenylamin
Open channel blocker 957
Open Eye Visuals 815
Orciprenalin 134, 426, 635, 637
Organischer Kationentransporter 616
Orlistat 453
Ortetamin 365
ORTHO-DOA 827
ORTHO-DOB 826
ORTHO-DOF 827
ORTHO-DON 827
ORTHO-DOT 823
ORTHO-MDA 467
Orthosterische Bindung 954
Ortho-Tolylaminopropan. *Siehe* oTAP
Orthoxin 365
Osmond, Humphry 691, 816
Osmorrhizol 36
oTAP 363, 365
Oxazimedrin®. *Siehe* Phenmetrazin
Oxazol 321
Oxazolylalkylamine 321
Oxedrin. *Siehe* Synephrin
N-Oxid-Derivate 116–117
Oxidoreduktasen 951
Oxilofrin 390
Oxprenolol 370
Oxytocin 563
Oxytyramin®. *Siehe* Dopamin

P

P. *Siehe* Proscalin
P-1726. *Siehe* 4-TFMA
P-1882. *Siehe* 4-MTA
4-PA 403
PAA. *Siehe* 4-AA
PAH. *Siehe* Pulmonalarterielle Hypertonie
PAL-287. *Siehe* 2-NAP
PAL-303. *Siehe* PFA
Panizzon, Leandro 236
Paperclip 688
Paracyclophane 341
Paramethoxyamphetamin. *Siehe* PMA
para-Tolylaminopropan. *Siehe* pTAP
Pargylin 211, 260, 270, 317
Parkinson 206, 582
  und Budipin 244
  und COMT-Inhibitoren 952
  und das Opiat MPPP 246
  und Dopamin 542
  und Dopaminmetaboliten 940
  und MAO-Hemmer 217
  und MDMA 577–578
  und Propargylamine 215–216
  und Rasagilin 261
  und Selegilin 110
  und Tyramin 402
Parnate®. *Siehe* Tranylcypromin
Paroxetin 178, 196, 278, 371, 596
Partial-Agonismus 962, 963
Partial Substitution 523
Partielle Agonisten 963
PBA 405, 412, 414
PBMA 405
PBNA 404
PCA 405, 410, 412, 413, 414
  Thiophen-Analoga 427, 471
PCB 405
PCMA 405, 413
PCP 234
pCPP 249
Peiotl. *Siehe* Peyote
Pellote 684
Pellotin 683
Pemolin 224–226
Penbutolol 128, 370
2,3,4,5,6-Pentafluoramphetamin 941–942
2,3,4,5,6-Pentafluorphenethylamin 940

2,3,4,5,6-Pentamethoxyamphetamin 941
2,3,4,5,6-Pentamethoxyphenethylamin 940
2,3,4,5,6-Pentamethylamphetamin 941
2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine 933–946
Interaktion mit dem Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptor 935–936
Interaktion mit den Serotonin 5-HT_2-Rezeptoren 935–936
Pentedron 417
Pentorex 164, 443
Peptidasen 952
Perphoxene®. *Siehe* Fenproporex
Pervitin® 84, 85, 440. *Siehe auch* Methamphetamin
Peshawerin 35
PET. *Siehe* Positronen-Emissions-Tomographie
Pethidine 76, 78, 245, 253
Peyote 673, 674
Etymologie 682
PFA 404, 412, 414
PFB 404
PFMA 404
PH. *Siehe* Phescalin
Phantastica 683
Pharmakologie. *Siehe* Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie
Phedrisox®. *Siehe* Methamphetamin
Phenanthrylethylamin 34
Phencyclidin 33, 77, 234, 235, 317, 957
Phendimetrazin 230, 250–252, 442
Schwefel-Analoga 253
Phenelzin 70, 115, 116, 117, 124
Phenethanolamine 659
Phenethylamin 17–22
N-Alkylsubstitution 101–102
Biologische Herkunft 24–26
N,*N*-Dialkylsubstitution 111–113
Naturstoff 27
Wirkung im Menschen 17–18, 95
Wirkung mit MAO-Hemmer 17
β-Phenethylamin. *Siehe* Phenethylamin
2-Phenethylamin. *Siehe* Phenethylamin
Phenethylamine
aus dem Meer 38–42
Definition 24
(2-Phenethyl)amphetamin 97
1-(2-Phenethyl)aziridin 223
β-Phenethylhydrazin 115
N-(Phenethyl)phenethylamin 102
2-(Phenethyl)phenethylamine 34–35
1-(2-Phenethyl)piperazin 250
Phenflutermin 387
Pheniprazin 70, 115, 116, 124
Phenmetrazin 230, 250–252, 442, 624
Positionsisomer. *Siehe* 2-Benzylmorpholin
Schwefel-Analoga 253
Stereoisomere 252
Phenobarbital , 243, 352, 440, 86, 441, 960
Phenoxazol 224
Phenoxyalkylamine
Aryl-unsubstituierte 127
2,6-disubstituierte 536–537
3,5-disubstituierte 636
2-substituierte 368–371
3-substituierte 393
4-substituierte 422–423
Phenoxypropanolamine
2-substituierte 368–371
4-substituierte 424–427
Phentermin 163–165, 378, 442–443, 445–447, 453
4-arylsubstituierte Derivate 420
Cyclische Analoga 203, 223
Interaktion mit Monoamintransporter 61–62, 230, 382–383, 621
mit Fenfluramin. *Siehe* Fen/Phen
Struktureller Merge mit Fenfluramin 387
Phenylacetaldehyd 210
Phenylaceton 211
D-Phenylalanin 20, 27
L-Phenylalanin 19, 26, 27, 28
Biologische Herkunft 26
Decarboxylierung zu 2-Phenethylamin 19
Phenylalaninhydroxylase 951
Phenylalkylazacycloalkane 223–258
Phenylalkylcycloalkylamine 201–208
1-Phenyl-2-aminobutan 157
Phenylaminoethanol 50
Phenylaminoethanole 366
1-Phenylaziridin 223
2-Phenylaziridine 223
Phenyl(bisethylamin)-Derivate 869, 924
Phenyl-*tert*-butylamin. *Siehe* Phentermin
2-Phenylcyclobutylamin 203
3-Phenylcyclobutylamin 203
Phenylcyclohexylpiperidin 234
2-Phenylcyclopentylamin 204
2-Phenylcyclopropylamin. *Siehe* Tranylcypromin
Phenylephrin 389, 390
Phenylessigsäure
als Biomarker von Depressionen 20
Phenylethanolamine 134–135, 368, 370, 635, 722, 747
2,4-disubstituiert 483
3,4-disubstituiert 468, 545, 546
Imidazol-Analoga 318
Pyrrolyl-Analoga 294
2-substituiert 366
3-substituiert 389–390
4-substituiert 425–426
Thiophen-Analoga 305, 393–394, 426–427, 600
2,4,5-trisubstituiert 833
Phenylethanolamin-*N*-methyltransferase (PNMT) 406, 476, 952
Alicyclische Hemmstoffe 350, 352

Aryl-2,3-disubstituierte Hemmstoffe 466
Aryl-2,5-disubstituierte Hemmstoffe 512
Aryl-2,6-disubstituierte Hemmstoffe 535
Aryl-3,4-disubstituierte Hemmstoffe 551
Aryl-3-substituierte Hemmstoffe 376, 390
Aryl-unsubstituierte Hemmstoffe 260, 262–265, 272–273
1-Phenylethylamin 175
2-Phenylethylamin. *Siehe* Phenethylamin
Phenylethylidenhydrazin 116
Phenylisohydantoin 224
Phenylisopropylmethylamin. *Siehe* Methamphetamin
1-Phenylpiperazin. *Siehe* 1-PP
Phenylpiperazine. *Siehe* Piperazine
1-Phenylpiperidin 234
2-Phenylpiperidin 236
3-Phenylpiperidin 243
4-Phenylpiperidin 243
Phenylpropanolamine 131–135
3-Phenylpropylamin 175
(–)-*R*-*N*-(3-Phenylpropyl)-1-phenyl-2-aminopropan 99
Phenylpseudohydantoin 224
Phenyltoloxamin 128
Pheomelanine 32
Phescalin 717
Philopon® 85. *Siehe auch* Methamphetamin
Phosphoenolpyruvat 24–26
Phosphorylierung 622
Physicochemische Parameter
diverser Atome und -gruppen 798
PIA 405, 412, 414
PIB 405
PIH. *Siehe* Pheniprazin
Pilomotorischer Reflex 548
Pilysignin 35
PIMA 405
Pindolol 371
Pinkfarbener Fleck 553
Piperazine 246–250, 514, 597, 867
Piperidine. *Siehe* Kapitel 3.12.4.1.
Piperonal 575
1-Piperonylpiperazin. *Siehe* MDBZP
Pipradrol 76, 241, 242, 243, 690, 241
Regioisomere 242
α-Pipradrol 243. *Siehe* Pipradrol
β-Pipradrol 243
γ-Pipradrol. *Siehe* Azacyclonol
3-Pipradrol 243
4-Pipradrol. *Siehe* Azacyclonol
Plasmamembran-Monoamintransporter 616
Plegine® 250. *Siehe* Phendimetrazin
PMA 403, 407–408, 561
PMAT. *Siehe* Plasmamembran-Monoamintransporter
PMB 403
PMMA 403, 408
PMMC 417
PMPEA 403
4-PMPEA 408
PMPP 249
PNA 405, 414
PNMA 405
PNMT. *Siehe* Phenylethanolamin-*N*-methyltransferase
Ponderax®. *Siehe* Fenfluramin
Pondimin®. *Siehe* Fenfluramin
Pondinil®. *Siehe* Mefenorex
Pondinol®. *Siehe* Mefenorex
Poor metabolizers 565
Positronen-Emissions-Tomographie 147
Posttraumatische Belastungsstörungen
Behandlung mit MDMA 577
Potenzierungs-Tests 526
1-PP 243, 246–247
PPA 403
PPAP 158
(–)-*R*-PPAP 99
PPP. *Siehe* α-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
α-PPP. *Siehe* α-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
3-PPP 243
4-PPPEA 283, 284, 480
Prectolact®. *Siehe* Prenylamin
Prefamone®. *Siehe* Diethylpropion
Preludin®. *Siehe* Phenmetrazin
Prenylamin 97, 103
Prephensäure 25–26
Pre-Sate®. *Siehe* Chlorphentermin
Priligy®. *Siehe* Dapoxetin
Priscol®. *Siehe* Tolazolin
Pristiq®. *Siehe* Desvenlafaxin
Procinol 370
Prodine 76, 78, 245, 253
Prodipin 244
Prodrugs 954
Project 112 689
Prolintan 69, 70, 73, 74, 110, 111, 137, 158, 623, 625
rigidisierte Derivate 263
Promethazin 187
Pronethalol 368
Propargylpemolin 226
PROPINYL. *Siehe* Propinylscalin
Propinylscalin 712–713
Propranolol 368
Propylamphetamin 97, 136
N-Propyl-2,5-DMA 492–493
PROPYL-H 555
Propylhexedrin 350–351
N-Propylphenethylamin 102
Proscalin 707–708
Proteine
Wechselwirkungen mit Molekülen 947–950
Prozac®. *Siehe* Fluoxetin
Psammaplysin A 38, 748

Pseudoephedrin 132, 133, 140
zur Synthese von Methamphetamin 93
[1*R*,2*R*]-(–)-Pseudoephedrin 131–132
[1*S*,2*S*]-(+)-Pseudoephedrin 131–132
Pseudonorephedrin 132
[1*R*,2*R*]-(–)-Pseudonorephedrin 132
[1*S*,2*S*]-(+)-Pseudonorephedrin 132
Pseudonorephedrine
Stereoisomere 132
(–)-Pseudophenmetrazin 252
(+)-Pseudophenmetrazin 252
Pseudo-Verbindungen (Ψ-Derivate) 881–888
Definition 881
Psi-Derivate. *Siehe* Pseudo-Verbindungen (Ψ-Derivate)
Psychedelika
Definition und Diskussion 815–818
Psychedelisch
Definition 691, 816
Psychotria viridis 217
Psylocin 270
pTAP 404, 418
PTSD. *Siehe* Posttraumatische Belastungsstörungen
Pulmonalarterielle Hypertonie 228–230. *Siehe auch* Exkurs: Anorektika
und Aminorex 229–231, 443–444
und Benfluorex 388, 450
und Diethylpropion 137
und Fenfluramin 383
und Fen/Phen 446–447
und MDMA 566
und Methamphetamin 91–92
und Phendimetrazin 252
und Phenmetrazin 252
und Phentermin 163
und Propylhexedrin 350
und Psychedelika 444–445
und Redux 447–449
struktureller Merge von Phentermin und Fenfluramin 387
Putreszenz 17, 175
α-PVP 72, 137, 263
2-PYAP 334
3-PYAP 335
4-PYAP 335
2-PYEA 333
3-PYEA 334
4-PYEA 335
Pyrazin 337
Pyridazin 337
Pyridin 333
Pyridoacridinethylamine 41
Pyridylalkylamine 333–336
2-Pyridylalkylamine 333–334
3-Pyridylalkylamine 334–335
4-Pyridylalkylamine 335
1-(2-Pyridyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-PYAP
1-(3-Pyridyl)-2-aminopropan. *Siehe* 3-PYAP
1-(4-Pyridyl)-2-aminopropan. *Siehe* 4-PYAP
2-(2-Pyridyl)ethylamin. *Siehe* 2-PYEA
2-(3-Pyridyl)ethylamin. *Siehe* 3-PYEA
2-(4-Pyridyl)ethylamin. *Siehe* 4-PYEA
Pyrimidin 337
Pyrovaleron 416–418, 623, 625
Aryl-substituierte Analoga 416
3,4-Methylendioxy-Analoga 586–587
R-Pyrovaleron 621
S-Pyrovaleron 621
Pyrrol 293
1-Pyrrolylalkylamine 293
2-Pyrrolylalkylamine 294
3-Pyrrolylalkylamine 294–295
1-(2-Pyrrolyl)-2-aminopropan 294
2-(1-Pyrrolyl)-ethylamin 293
2-(2-Pyrrolyl)-ethylamin 294
α-Pyrrolidinopentiophenon 137, 263
α-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate 585–587. *Siehe auch* Cathinon-Derivate
Pyrrolylalkylamine 293–296
2-(3-Pyrrolyl)-*N*,*N*-dipropyl-ethylamin 294

Q

QDOB. *Siehe* TRIMETHYL-DOB

R

Racefemin 103
Racemasen 954
Radioprotektoren 138, 253, 515
RAO 210, 212
Raphetamin. *Siehe* Amphetamin
Rasagilin 213, 261
Rasmussen, Nicolas 49, 93
Reactivan®. *Siehe* Fencamfamin
Reboxetin 196
Recatol mono®. *Siehe* Norephedrin
Reductil®. *Siehe* Sibutramin; *Siehe* Sibutramin
Redux® 378, 447–449. *Siehe auch* (+)-*S*-Fenfluramin
Regenon®. *Siehe* Diethylpropion
Renalase 209, 211
Reocorin®. *Siehe* Prenylamin
Retardierung 58, 122, 120
Retina-spezifische Aminoxidase 210, 212
retro-inverso approach 344
Reverse Transport 544, 619
Reverse Transporter 618
Revivan®. *Siehe* Dopamin
Rexamino 231
Rezeptoren. *Siehe* Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie

α-Rezeptoren 545
β-Rezeptoren 545
Rigidisierte Phenylalkylamine
Aryl-unsubstituierte Derivate
AMDA und Abkömmlinge 275–288
Benzannellierte Azacycloalkane 269–274
Benzannellierte Cycloalkylamine 259–268
Phenylalkylazacycloalkane 223–258
Phenylalkylcycloalkylamine 201–208
2,5-disubstituierte Derivate 494–510
2,4,5-trisubstituierte Derivate 845–866, 867–868
Nomenklatur 862–865
Übersicht biologische Aktivitäten 859–860
3,4,5-trisubstituierte Derivate 699
2,4,6-trisubstituierte Derivate 881–891, 890–891
RIMA 215
Rimifon®. *Siehe* Isoniazid
Rimonabant 454
RIPA 354
Ritalin®. *Siehe* Methylphenidat
Ritodrin 425
Ritonavir
mit MDMA 566
Ritonic. *Siehe* Methylphenidat
Rivastigmin 261
Roinin®. *Siehe* Prenylamin
Rolicyclin 234
Rondimen®. *Siehe* Mefenorex
Ruthenocen 354
Ruthenocenylisopropylamin. *Siehe* RIPA

S

S992. *Siehe* Benfluorex
S20098. *Siehe* Agomelatin
S-Adenosyl-Methionin. *Siehe* SAM
Safrazin 186
Safrol 36, 37, 38, 558, 559, 575
Salbutamol 134, 546, 746
Salsolinol 543
SAM 952
Sandwich-Verbindungen 353
Sanorex®. *Siehe* Mazindol
San Pedro 674–675
2-SAP 309
Saphris®. *Siehe* Asenapin
Sassafras officinale 558
Sassafrasöl 38, 558, 559
SB. *Siehe* Symbescalin
SBat 733–734
SBF. *Siehe* DOB-hemiFLY-5
Scaline 702–723
Asymb-Scaline 718–725
3C-Analoga. *Siehe* 3C-Scaline
Homo-Scaline 704–717
5-HT_2-Rezeptoraffinitäten 716
Meta-Scaline 718–725
α-Methyl-Analoga. *Siehe* 3C-Scaline
Nomenklatur 702
Schwefel-Analoga. *Siehe* Thio-Scaline
Symb-Scaline 718–725
Tris-Scaline 718–725
Vergleich mit 2,4,5-trisubstituierten Analoga 741–742
Vergleich zu den 3C-Scalinen 735–737
SCH-5472 242
SCH-39166. *Siehe* Ecopipam
Schlosser, Manfred 154
Schmidt, Ernst 82
Schokolade 17, 21
Schultes, Richard Evans 687
Schwämme
Anomoianthella popeae 38, 747
Ianthella basta 38, 747
Leucetta microraphis 38
mit Phenethylamin-Derivaten 38–42
Psammaplysilla purpurea 38, 748
Ptilocaulis spiculifer 41
Verongid 38
Seco-1-Benzyl-Isoquinolin-Derivate 34–35
Secocularidin 35
Second Messener 962
Secoquettamin 35
Sedrin® 85. *Siehe auch* Methamphetamin
Seescheiden 40–42
Ascidiacea 40
Ascidiae 40
Ascidiae Cnemidocarpa bicornuta 552
Lissoclinum 40
Lissoclinum badium 40
Segontin®. *Siehe* Prenylamin
Selegilin 109–110
Kombination mit Phenethylamin 20
und Parkinson 216, 542
Wirkmechanismus der MAO-Hemmung 214
Wirkungsverwandte 226, 483
1-(2-Selenienyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-SAP
Selenol 309
Selenophen 309
Semicarbazid-sensitive Aminoxidase 210, 212
Seminoramiflamin 476
Seretide®. *Siehe* Fluticasonpropionat
Sernyl®. *Siehe* Phencyclidin
Serotonerge Substanzen 410–414. *Siehe auch* MDMA
Serotonin 269–270, 295
Biologische Herkunft 26
5-HT_2-Rezeptorklasse 757
Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
Serotonin-Rezeptoren 270, 757. *Siehe auch* Kapitel 8.5.1.

Serotonin-Syndrom 217, 411, 483, 566
Serotonintransporter 616
  Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
  und pulmonalarterielle Hypertonie 229–230, 444
SERT. *Siehe* Serotonintransporter
Sertralin 178, 196, 830
Shikimisäure 24–26
Shulgin, Alexander 152, 560, 574, 691, 761, 772
Shulgin, Ann 574
Sibutramin 171, 359, 423–424, 449–450
Sigma-Ligand. *Siehe* σ-Ligand
Signaling machinery 958
Signalpfade
  des 5-HT_{2A}-Rezeptors 959
  von psychedelisch wirksamen Phenethylaminen 818–819, 849–850. *Siehe auch* Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie
Signalproteine 947
Silent Antagonist 960
Silicium-Derivate 127, 244, 245, 340
Sinos. *Siehe* Cyclopentamin
SL-7161. *Siehe* Iso-DOB
SNRI 196, 203, 428, 449, 546
Sortis®. *Siehe* Atorvastatin
Sotalol 134, 368, 425
SpAMDA 285
Spansule. *Siehe* Amphetamin
Späth, Ernst 685, 686
Speed 84. *Siehe auch* Methamphetamin
Spirovent®. *Siehe* Clenbuterol
Spurenamin-Rezeptor. *Siehe* Trace Amine Receptor
SRI 196
SSAO 210, 212
SSRI 178, 191, 193
  und pulmonalarterielle Hypertonie 230
  und Verhinderung der Serotonin-Erschöpfung 414
  zusammen mit 5-HT_{1A}-Antagonist 371
π-π-Stacking 948
Stimul®. *Siehe* Pemolin
STP 774. *Siehe auch* DOM
Strattera®. *Siehe* Atomotexin; *Siehe* Atomoxetin
Struwwelpeter 236
SU 10568. *Siehe* Clortermin
Substanz M 690
2-Substituierte Phenylalkylamine 363–374
3-Substituierte Phenylalkylamine 375–400
4-Substituierte Phenylalkylamine 401–436
Substrat 954
Sudafed® 133. *Siehe auch* Pseudoephedrin
Sufentanyl 112
suicide ligands 150
Sumatripan 270
Suprarenin®. *Siehe* Epinephrin
Suralgon®. *Siehe* Fenproporex
Symbescalin 719–720
Symb-Scaline 718–725
Symmetrische Generalisierung 524, 527
sympathikomimetisch 175
Symporter 617
Synadrin®. *Siehe* Prenylamin
Syndrox®. *Siehe* Methamphetamin
Synephrin 29, 368, 402, 439
Synthethasen 954
Synthetische Opioide 112, 245

T

TA 897–898
TAI 388, 452
TAP 591
Tapentadol 392
3-TASB. *Siehe* 3-Thioasymbescalin
4-TASB. *Siehe* 4-Thioasymbescalin
5-TASB. *Siehe* 5-Thioasymbescalin
TB-21007 962
4-TB. *Siehe* 4-Thiobuscalin
TCA. *Siehe* Tricyclische Antidepressiva
TCB-2. *Siehe* 2C-BCB
TDIQ 597
3-TE. *Siehe* 3-Thioescalin
4-TE. *Siehe* 4-Thioescalin
Tecisec®. *Siehe* Fenproporex
Tellurol 311
Tellurophen 311
Temmler-Werke 83, 84, 105
Teniloxazin 196
Tenocyclidin 234
Tenuate® 138. *Siehe auch* Diethylpropion
Tepanil®. *Siehe* Diethylpropion
Terbutalin 134
N-Terminus 958
5,6,7,8-Tetrahydrobenzo[f][1,3]benzodioxol-7-amin. *Siehe* 6,7-MDAT
Tetrahydrobenzodifuran 497
Tetrahydrobenzodifurane 497–498, 853–855, 890–891, 928–929. *Siehe auch* Dihydrobenzofurane
  Nomenklatur 862–863
5,6,7,8-Tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isochinolin. *Siehe* TDIQ
Tetrahydroisochinolin 271
Tetrahydroisochinoline 271–273, 409, 597, 699, 866, 914
  Strukturklassen 44
Tetralinylaminopropan. *Siehe* TAP
2,3,4,5-Tetramethoxyamphetamin. *Siehe* TA
2,3,4,6-Tetramethoxyamphetamin 923
2,3,5,6-Tetramethoxyamphetamin 930
2,3,4,5-Tetramethoxyphenethylamin 897
2,3,4,6-Tetramethoxyphenethylamin 923
2,3,5,6-Tetramethoxyphenethylamin 929
2,3,5,6-Tetramethylamphetamin 930

2,3,4,6-Tetramethylphenethylamin 924
2,3,5,6-Tetramethylphenethylamin 930
Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 893–896
2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 897–918
2C-G-Verbindungen 899–904
GANESHA-Verbindungen 899–904
Interaktion mit den Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren 908–909
Affinitäten (Tabelle) 909
Interaktion mit den Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren 904, 908–909
Affinitäten (Tabelle) 909
2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 919–926
2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 927–932
5TF-2C-H 824–825
TFE. *Siehe* Trifluoroescalin
TFM. *Siehe* Trifluoromescalin
4-TFMA 404, 419
TFMBOX 852
TFMPP. *Siehe* mTFMPP
TFP. *Siehe* Trifluoroproscalin
2-THAB 305
2-THAP 298, 301–302
3-THAP 306
Δ^9-THC 868
mit Phenethylaminstruktur 868
2-THEA 301
3-THEA 306
Thiazol 323
Thiazolylalkylamine 323–324
1-(4-Thiazolyl)-2-aminopropan 323
1-(5-Thiazolyl)-2-aminopropan 323
1-(4-Thiazolyl)-2-ethylamin 323
Thienylalkylamine 301–308, 366, 393, 426–428, 484–485, 514–515, 598, 600
2-Thienylalkylamine 301–306, 393–394, 426–428, 471, 484–485, 600
3-Thienylalkylamine 306–307, 600
1-(2-Thienyl)-2-aminobutan. *Siehe* 2-THAB
2-(2-Thienyl)-3-aminobutan 304
1-(2-Thienyl)- 2-aminopenten 305
1-(2-Thienyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-THAP
1-(3-Thienyl)-2-aminopropan. *Siehe* 3-THAP
2-(2-Thienyl)-ethylamin. *Siehe* 2-THEA
2-(3-Thienyl)-ethylamin. *Siehe* 3-THEA
1-(2-Thienyl)-2-(methylamino)propan. *Siehe* 2-THMAP
1-(3-Thienyl)-2-(methylamino)propan. *Siehe* 3-THMAP
1-(2-Thienyl)methylpiperazin 248
Thilodigon®. *Siehe* Guanethidin
3-Thioasymbescalin 732–733
4-Thioasymbescalin 732–733
5-Thioasymbescalin 732–733
Thioasymb-Scaline 732–733
4-Thiobuscalin 726–727
Thiocathinone 139
3-Thio-DA 551
Thioephedrin 138
3-Thioescalin 728–729
4-Thioescalin 726–727
3-Thiomescalin 728–729
4-Thiomescalin 726–727
3-Thiometaescalin 731
4-Thiometaescalin 731
5-Thiometaescalin 731
Thiometa-Scaline 731
Thiophen 301
4-Thioproscalin 726–727
Thio-Scaline 723–734
Homo-3-thio-Scaline 728–730
Homo-4-thio-Scaline 726–727
Nomenklatur 723–725
Thioasymb-Scaline 732–733
Thiometa-Scaline 731
Thiosymb-Scaline 733–734
Thiotris-Scaline 733–734
Vergleich der Humandosis zu den Sauerstoff-Analoga 727
3-Thiosymbescalin 733–734
4-Thiosymbescalin 733–734
Thiosymb-Scaline 733–734
3-Thiotrescalin. *Siehe* 3-Thiotrisescalin
4-Thiotrescalin. *Siehe* 4-Thiotrisescalin
3-Thiotrisescalin 733–734
4-Thiotrisescalin 733–734
Thiotris-Scaline 733–734
third messenger 962
2-THMAP 303
3-THMAP 306
2-THMP 248
Thorazin®. *Siehe* Chlorpromazin
Thozalinon 226
Three-Lever-Verfahren. *Siehe* 3-Lever-Verfahren
Thymanax®. *Siehe* Agomelatin
Thyronamin-Derivate 34
Thyroxin-Derivate 34
TIHP 328
Tiletamin 234
Tilidin 204
2-TIM 653, 655–656
3-TIM 653, 655–656
4-TIM 653, 655–656
Timolol 370
TIQ. *Siehe* Tetrahydroisochinoline
3-TM. *Siehe* 3-Thiomescalin
4-TM. *Siehe* 4-Thiomescalin
TMA 694–696, 735–736, 772, 785
Funktionelle Selektivität 735, 819
TMA-2 772, 784–785, 786, 804
Cyclobutan-Analogon 846
Metabolismus 813
Ψ-TMA-2. *Siehe* TMA-6
TMA-3 653, 654–655, 785

TMA-4 663, 785
TMA-5 669, 785
TMA-6 772, 785, 884–885, 938–939
TMDA 590, 591
3-TME. *Siehe* 3-Thiometaescalin
4-TME. *Siehe* 4-Thiometaescalin
5-TME. *Siehe* 5-Thiometaescalin
2T-MMDA-3a 653, 659
4T-MMDA-2 828–829
TMPA 676, 679
2,3,5-TMPEA 663
2,3,6-TMPEA 669
2,4,5-TMPEA. *Siehe* 2C-O
2,4,6-TMPEA. *Siehe* Ψ-2C-O
TMT 700
2-TOET 822–823
5-TOET 823
Tofranil® 188. *Siehe auch* Imipramin
Tolazolin 233
Toleranz 964–968
2-TOM 822–823
5-TOM 822–823
Tomoxetin®. *Siehe* Atomotexin
Tomscalin 702, 909
TOMSO 824
Tonédron®. *Siehe* Methamphetamin
L-TOPA 32
L-TOPA-Chinon 32
4-TP. *Siehe* 4-Thioproscalin
TPIA 110
TPQ 32, 210
Trace amine Receptor 61, 88, 89, 402
Tracleer®. *Siehe* Bosentan
Tradon®. *Siehe* Pemolin
Tramadol 391
Trance. *Siehe* MMDA-3a
Transaminierung 37, 559
Transferasen 952
Transmembrane Helices 958
Tranylcypromin 186, 201, 317
  2,5-Dichlor-Analogon 513
  3,4-Dichlor-Analogon 555
  3,4-DMA-Analogon 594–595
  DOM-Analoga 846
  Imidazol-Analogon 318
  MDA-Analogon 594–595
  Mescalin-Analogon 700
  Strukturverwandte 128, 164, 202–203, 386
  4-substituierte Analoga 418
  Thiophen-Analoga 305, 307
  Wirkmechanismus als MAO-Hemmer 214
Trasicor®. *Siehe* Oxprenolol
Trescalin 722
Triamphetamin 110
Trichocereus. *Siehe* Echinopsis
Trichocerin 692
Tricyclische Antidepressiva 187–191, 277–279
2,4,6-Triethylphenethylamin 889
Triflorex 386
Trifluorethylamphetamin 98
4-Trifluormethylamphetamin. *Siehe* 4-TFMA
3-Trifluormethyl-ethamphetamin. *Siehe* Fenfluramin
1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin. *Siehe* mTFMPP
Trifluoroescalin 710–711
Trifluoromescalin 708–710
Trifluoroproscalin 712
2,4,5-Trihydroxyphenylalanin 32
2,4,5-Trihydroxyphenylalaninchinon 32, 210
2,3,4-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-3
2,3,5-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-4
2,3,6-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-5
2,4,5-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-2
2,4,6-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-6
3,4,5-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA
Trimethoxyamphetamine
  Vergleich der Humandosis und Wirkdauer 785
  Vergleich in Drug-Discrimination-Studie 884–885
2,3,4-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* Isomescalin
2,3,5-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,3,5-TMPEA
2,3,6-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,3,6-TMPEA
2,4,5-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2C-O
2,4,6-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* Ψ-2C-O
3,4,5-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* Mescalin
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetaldehyd 679
3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure 676, 699
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethanol 679
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethylamin. *Siehe* Mescalin
3,4,5-Trimethoxytranylcypromin. *Siehe* TMT
2,4,6-Trimethylamphetamin 889–890
TRIMETHYL-DOB 843–844
2,4,6-Trimethylphenethylamin 889
2,4,6-Trinitrophenethylamin 889
Tri(β-phenylisopropyl)amin 110
Triple Inhibitors 619
TRIS. *Siehe* Trescalin
Trisescalin. *Siehe* Trescalin
2,5,6-Tris(GSyl)-DA 940
2,5,6-Tris(NACSyl)-DA 940
Tris-Scaline 718–725
Tristetrafluoroescalin 722
Trisubstituierte Phenylalkylamine 639–652
2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine 653–662
2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 663–668
2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine 669–672
2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 757–880
  Agonist *vs.* Antagonist 816–818
  Benzoylpiperazine 866
  Benzylpiperazine 868
  Bindungsmodell zum 5-HT_{2A}-Rezeptor 854, 858–859
  1C-Derivate 811
  2C-Derivate

Klassifikation 761–762
2C- *vs.* 3C-Derivate 808
Funktionelle Selektivität 819
3C-Derivate
Klassifikation 761–762
4C-Derivate 831–834
Enantioselektivität 807
Heterocyclische Analoga 869–870
Interaktion mit den Serotonin-5-HT_2-Rezeptoren 757–760
Affinitäten (Tabellen) 771, 780–781, 791, 801, 804, 806
Lipophilie und Bindungseigenschaften 816–818
Methylendioxy-Derivate 828–831, 861
Phenylpiperazine 866
Rigidisierte Derivate 845–866
Fixierung der Ethylaminseitenkette 845–850
Fixierung der MeO-Gruppen 850–866
Nomenklatur 862–865
α-Substitutionen 831. *Siehe* 3C-Derivate für α= Me; *Siehe* 4C-Derivate für α= Et
β-Substitutionen 833–834
N-Substitution 834–866
Tetrahydroisochinoline 866
THC-Analogon 868
Vergleich mit 3,4,5-trisubstituierten Analoga 741–742
2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine 881–892
Pseudo-Verbindungen (Ψ-Derivate) 881–888
Rigidisierte Analoga 890–892
3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 673–756
2C- *vs.* 3C-Derivate 734–737
Interaktion mit den Serotonin 5-HT_2-Rezeptoren
Affinitäten (Tabelle) 716, 737
Mescalin. *Siehe* Mescalin
Mescalin-Analoga
Alkyloxy-Variationen 702–723
Alkylthio-Variationen 723–734
α-Methyl-Derivate (3C-Scaline) 734–739
Methylendioxy-Derivate 745
Nomenklatur
2C-Derivate
Alkyloxy-Derivate 702–705
Alkylthio-Derivate 723–725
3C-Derivate 738–739
Rigidisierte Derivate 699–702
Vergleich mit 2,4,5-trisubstituierten Analoga 741–742
Tropiliden-Verbindungen. Siehe Cycloheptatriene
Tryptamin 269
Tryptamin-Derivate 269–271
Tryptophanhydroxylase 951
3-TSB. *Siehe* 3-Thiosymbescalin
4-TSB. *Siehe* 4-Thiosymbescalin
3-T-TRIS. *Siehe* 3-Thiotrisescalin
4-T-TRIS. *Siehe* 4-Thiotrisescalin
TV-3,326. *Siehe* Ladostigil
TWEETIO-Verbindungen 821–822
Two-Lever-Verfahren. *Siehe* 2-Lever-Verfahren
Tyramin 29, 357, 358, 401–402, 403, 622
Biogenes Amin 216
Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
m-Tyramin 375, 635
o-Tyramin 363
Tyramin-Effekt 622
Definition 216, 218
durch Hydrazine allg. 186
durch Phenelzin 116
durch Pheniprazin 116
Tyrosin 28
Regioisomere 28
L-Tyrosin 26, 358, 401, 542
Biologische Herkunft 26
m-Tyrosin 28, 375
o-Tyrosin 28
Tyrosinhydroxylase 951

U

Übergewicht 437
UDP-Glucuronosyltransferase 952
UDP-GT. *Siehe* UDP-Glucuronosyltransferase
U4Euh 231. *Siehe auch* 4-Methylaminorex
7 Up 182
Ureate 118
USAMRICD 689
UWA-101 582

V

V. *Siehe* Viscalin
Valdoxan®. *Siehe* Agomelatin
Valoron®. *Siehe* Tilidin
Vanoxerin 544
Varacin 911–912
Varacin A 911–912
Varacin B 911
Varacin C 911–912
Varacine 39, 911–912, 942
Vasoxin®. *Siehe* Methoxamin
Venlafaxin 196, 428
Ventipulmin®. *Siehe* Clenbuterol
Verteilungskoeffizient
und Bindungseigenschaften 816–818
und Psychoaktivität 816–818
Vesikulärer Monoamintransporter 91, 212, 616, 620, 678
VHD. *Siehe* Herzklappenfehler
Vialin®. *Siehe* Mephentermin

Vicks Inhaler® 85
Vioxazin 196
Viscalin 713–714
Visuals 815
VMAT. *Siehe* Vesikulärer Monoamintransporter
Voller Agonist. *Siehe* Full Agonist
Vonedrin 167
Volutamid A 41
Volutamide 41
Volutamid H 41
Voranil. *Siehe* Clortermin
Vulpian, Alfred 547
Vyvanse®. *Siehe* Lisdexamfetamin

W

Wasangor®. *Siehe* Prenylamin
WASP-Verbindungen
  Definition 863–864
Weberin 913
Weckamine 94
Wellbutrin®. *Siehe* Bupropion
Wildnil®. *Siehe* Fentanyl
Window 560. *Siehe auch* MDMA
Wyamin®. *Siehe* Mephentermin

X

X4 248
X112® 439. *Siehe auch* Pseudonorephedrin
Xenical® 453
Xeristar®. *Siehe* Duloxetin
Xylopropamin 551

Y

Yentreve®. *Siehe* Duloxetin

Z

Z-7. *Siehe* Ψ-DOM
Z-7.1. *Siehe* 6-Me-2,4-DMA
Z-7.2 922
Zantryl®. *Siehe* Phentermin
Zappelphilipp 236
Zimeldin 192
Zyban®. *Siehe* Bupropion; *Siehe* Bupropion

Die Autoren

Daniel Trachsel studierte Chemie an der Fachhochschule Burgdorf. Er publizierte Forschungsresultate diverser Serotonin-5-$HT_{2A/C}$-Rezeptorliganden und Monoamintransporter-Agenzien und ist Autor des 2000 erstmals erschienenen Buches *Psychedelische Chemie*. Ab 2002 arbeitete er als Medizinalchemiker in einem biopharmazeutischen Unternehmen. Die erfolgreichen Entwicklungen im Bereich der Orexin-Rezeptorantagonisten mündeten in diversen Patentschriften. Ferner entwickelte und untersuchte er zahlreiche fluorierte Phenethylamine. Gegenwärtig arbeitet er an der Quantifizierung und Identifikation von Inhaltsstoffen unterschiedlicher psychoaktiver Strassenproben.

David Lehmann studierte Chemie an der Fachhochschule Fribourg. Durch seine Forschungen in einem Pharmaunternehmen entstanden neue Orexin-, S_1P_1- und P_2Y_{12}-Rezeptorantagonisten. Die kreative Arbeit als Medizinalchemiker wurde mit über fünfzehn Patenten aus den Bereichen Immunomodulation, ZNS und Herz-Kreislauf belohnt. In einem Sabbatjahr widmete er sich dem Schreiben und entschied, fortan Sätze statt Moleküle zu bauen. Er wechselte darauf in die Unternehmenskommunikation eines grossen Pharmazulieferers und ist heute in einem messtechnischen Institut für die Kommunikation verantwortlich.

Christoph Enzensperger studierte Chemie an der Universität Regensburg und diplomierte an der Fachhochschule Isny. 2002 schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. Lehmann an der Universität Jena an, wo er am Design von Dopamin-und Serotoninrezeptor-Liganden arbeitete. 2007 schloss er seine Doktorarbeit mit summa cum laude ab. Am Unilever Centre for Science Informatics in Cambridge (UK) untersuchte er 2010 mit computergestützten Methoden die Bindung an Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren. Zur Zeit arbeitet er im Bereich allosterischer Bindungsstellen und an der Entwicklung subtypselektiver Liganden.

nacht schatten science

Die Edition für exakte Wissenschaft

Nachtschatten Science

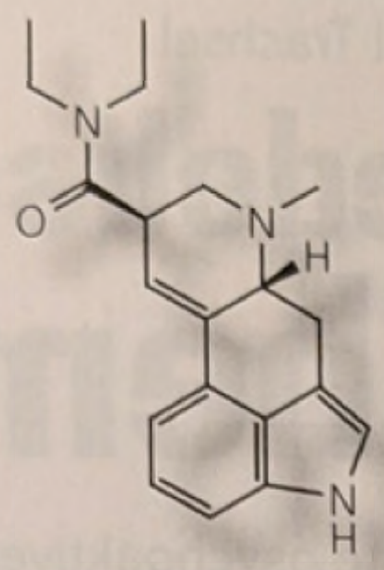
Exaktwissenschaftliche Bücher zu psychoaktiven Substanzen und Pflanzen sowie zur Erforschung des Bewusstseins und der mentalen Prozesse

- Der Fokus der Edition Nachtschatten Science richtet sich auf die Gebiete der Chemie, Ethnobotanik, Forensik, Psychiatrie, Psychologie, Pharmakologie, Neuropharmakologie und Toxikologie.
- Sie bietet eine wissenschaftliche Plattform für die Präsentation und Publikation dieser verschiedenen Fachdisziplinen.
- Ein wissenschaftlicher Beirat begleitet die Edition und sichert die hohe Qualität des Verlagsprogramms.

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats

Prof. Dr. pharm. Rudolf Brenneisen (CH): Phytochemie und Phytopharmakologie
Dr. rer. nat. Jochen Gartz (D): Chemie, Biotechnologie
Dr. med. Peter Gasser (CH): Psychologie, Psychiatrie
Dr. pharm. Felix Hasler (CH/D): Pharmakologie und Wissenschaftsgeschichte
Dr. phil. Ralph Metzner (USA): Psychologie
Dr. phil. Claudia Müller-Ebeling (D): Ethnologie
Prof. Dr. med. Torsten Passie (D): Klinische Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. phil. Christian Rätsch (D): Ethnopharmakologie
Dr. med. Michael Schlichting (D/CH): Forensik, Psychiatrie
Prof. Dr. med. Franz X. Vollenweider (CH): Neuropsychopharmakologie

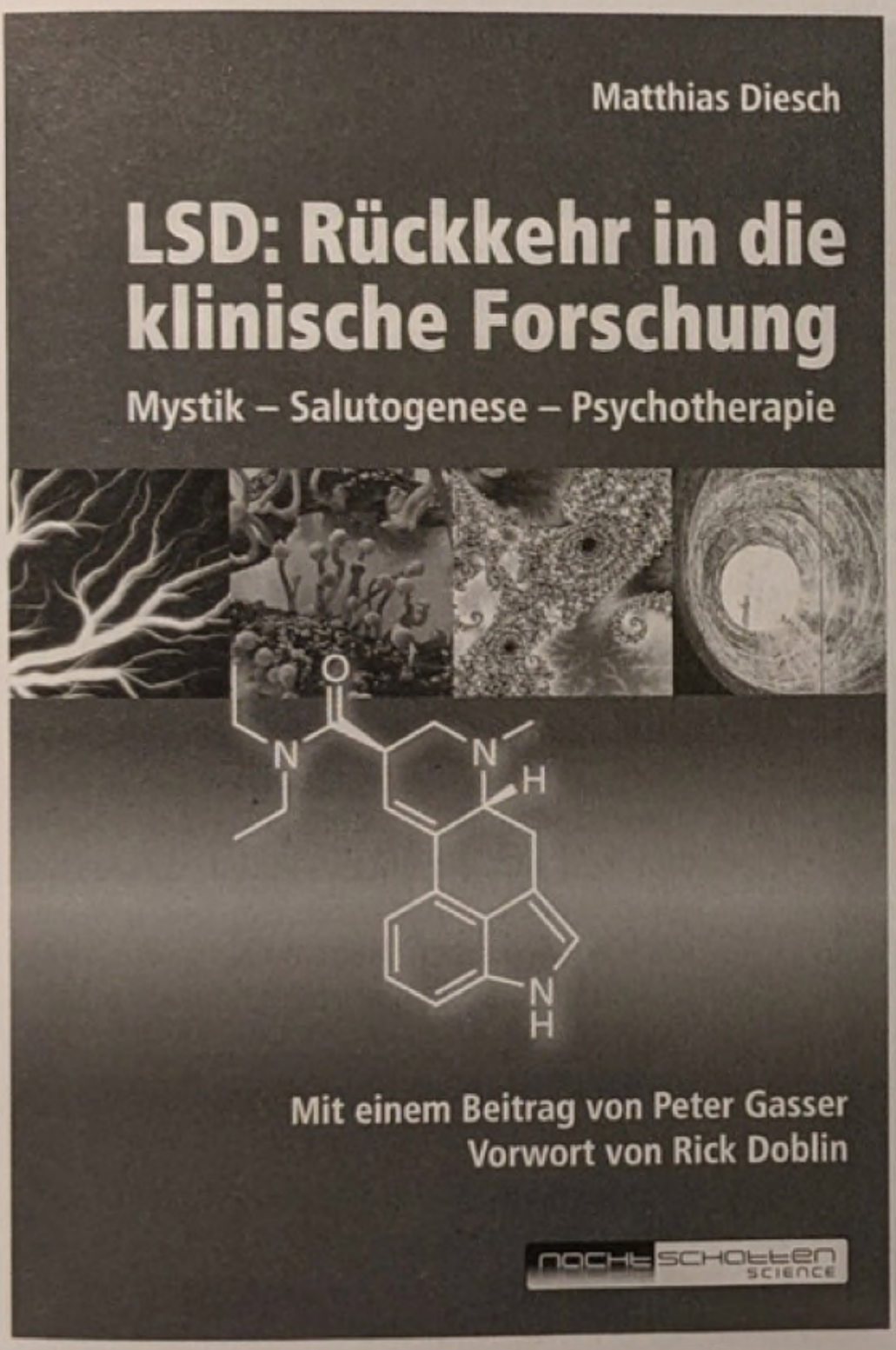
Kronengasse 11 CH-4502 Solothurn Tel +41 (0)32 621 89 49 Fax +41 (0)32 621 89 47
info@nachtschatten-science.ch www.nachtschatten-science.ch www.nachtschatten.ch



Matthias Diesch

LSD: Rückkehr in die klinische Forschung

Mystik - Salutogenese - Psychotherapie



Das Buch: Der erste, theoretische Teil dieses Werks behandelt die drei Themenbereiche Mystik, Salutogenese und Psychotherapie im wissenschaftlichen Kontext der Psychedelika-Forschung. Im zweiten Teil wird die von Peter Gasser durchgeführte und seit 40 Jahren international erste klinische Studie zu LSD-unterstützter Psychotherapie ausführlich präsentiert. Dazu werden die erhobenen Daten von drei ausgewählten Messinstrumenten mit quantitativen, statistischen Methoden ausgewertet und diskutiert.

Mit einem Beitrag von Peter Gasser und einem Vorwort von Rick Doblin (MAPS).

Der Autor: Matthias Diesch, geboren 1972, aus Ulm, Ergotherapeut mit Studium in psychotherapeutischer Psychologie (M.Sc.), begleitet Menschen durch psychische Krisen. Auseinandersetzungen mit psychologischer Konditionierung, Therapiemöglichkeiten und Bewusstseinsforschung.

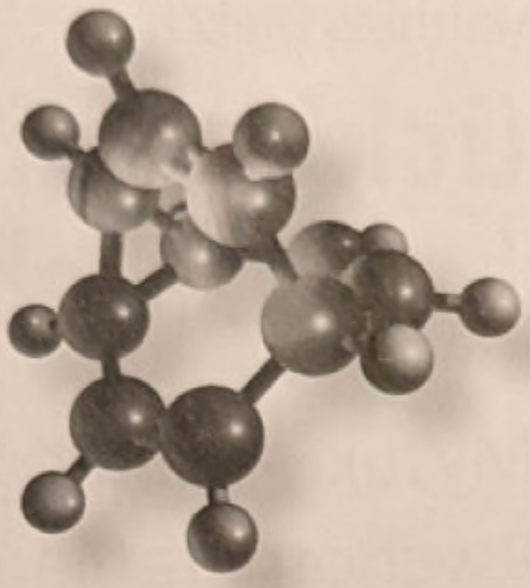
Erscheint voraussichtlich 2. Quartal 2013.

ISBN: 978-3-03788-702-8
ca. 220 Seiten, 14 x 21 cm, Hardcover

nachtschatten science

Nachtschatten Science – die Edition für exakte Wissenschaft

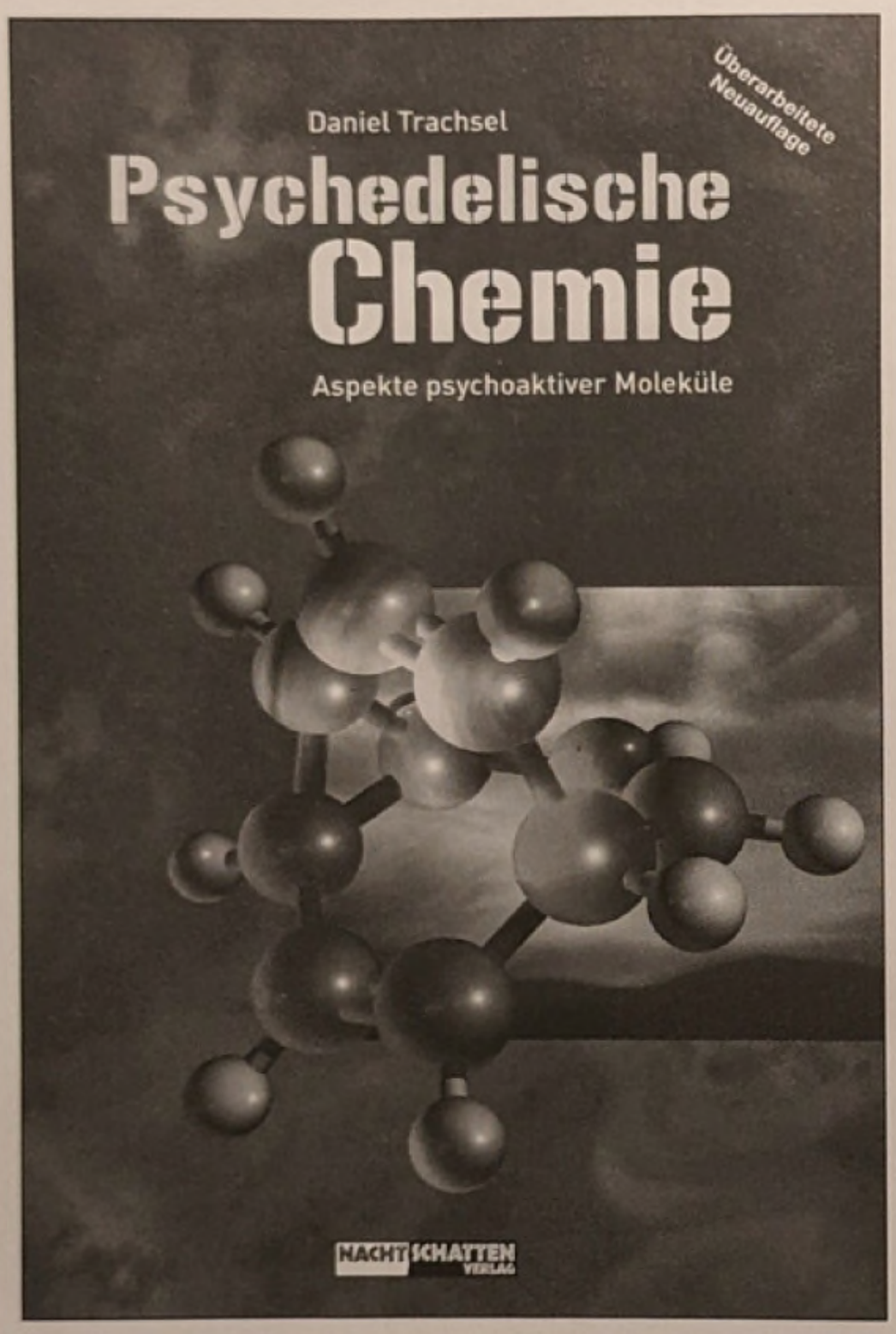
Kronengasse 11, CH – 4502 Solothurn
Tel +41 (0)32 621 89 49 Fax +41 (0)32 621 89 47
www.nachtschatten-science.ch



Daniel Trachsel

Psychedelische Chemie

Aspekte psychoaktiver Moleküle



Dieses Fachbuch behandelt einen besonders faszinierenden Aspekt der Chemie: die Eigenschaften psychoaktiver Verbindungen. Die wichtigsten Infos über Herkunft, Art und Dauer der Wirkung, Dosierung, Einnahmearten, Gefahren und Risiken, Pharmakologie und historische Aspekte werden detailliert präsentiert, ebenso wie die chemischen Synthesen. Zahlreiche Erfahrungsberichte verdeutlichen die Wahrnehmungsveränderung durch psychoaktive Substanzen in anschaulicher Art und Weise.

Zu den rund 50 psychoaktiven Substanzen kommen in der vollständig überarbeiteten Neuauflage kurze und prägnante Infos zu weiteren, aktuellen Substanzen (wie zum Beispiel Mephedron oder «Spice») hinzu. Unter Einbezug neuster Forschungsergebnisse geht der Autor stärker auf pharmakologische Aspekte und neu auf die medizinische Verwendung verschiedener Substanzen ein. Und nicht zuletzt werden auch Nebenwirkungen, Risiken sowie bekannte Folgen des Langzeitkonsums klar aufgezeigt.

4. überarbeitete und erweiterte Auflage
ISBN: 978-3-907080-53-5
454 Seiten, 14 x 21 cm, Hardcover

NACHTSCHATTEN VERLAG

Kronengasse 11, Postfach 448, CH-4502 Solothurn
Tel. +41 32 621 89 49, Fax +41 32 621 89 47
info@nachtschatten.ch, www.nachtschatten.ch

Sie stimulieren, kommunizieren, hemmen den Appetit oder verändern als Psychedelika tiefgreifend die Wahrnehmung – Phenethylamine sind richtige Allrounder. Ihre weite Verbreitung als körpereigene Stoffe, im Meeresschwamm oder im Wüstenkaktus zeugt von der evolutionären Erfolgsgeschichte dieser universellen Bausteine, deren chemisches Grundgerüst Wissenschaftler seit über hundert Jahren modifizieren. Phenethylamine liefern der Wissenschaft immer wieder Antworten auf pharmakologische Fragestellungen und werfen gleichzeitig neue Fragen auf. Warum scheiterten Medikamente? Wie hängen Struktur und Wirkung zusammen?

Phenethylamine – von der Struktur zur Funktion schafft Übersicht, klärt chemische Verwandtschaften, zeigt pharmakologische Zusammenhänge der über 2000 Verbindungen auf und erörtert medizinalchemische Konzepte sowie pharmakologische Methoden. Zahlreiche Abbildungen alter Arzneimittelreklamen verdeutlichen die gesellschaftliche Relevanz der Phenethylamine, und in insgesamt neun Exkursen zu Themen wie Naturstoffe, Monoamintransporter oder Antidepressiva werden historische Aspekte erläutert. Das Buch enthält nicht nur fundiertes Wissen zu bekannten Substanzen wie Ritalin, MDMA (Ecstasy) oder Amphetamin, sondern auch Detailinformationen zu wenig bekannten Verbindungen und viel Inspiration für den Medizinalchemiker.

Das einzige umfassende Standardwerk für Medizinalchemiker, Pharmakologen, Forensiker, Gesetzgeber, Historiker, Pharmazeuten, Ärzte, Psychiater, Sozialarbeiter und für alle, die sich mit dieser faszinierenden Materie auseinandersetzen möchten.

9 783037 887004
ISBN: 978-3-03788-700-4

nachtschatten science
www.nachtschatten-science.ch